

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° 122

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

MAURICE BOUVET

Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine.

Né le 14 août 1911, à Eu (Seine-Inférieure).

**TROUBLES DU MÉTABOLISME AZOTÉ
ET LÉSIONS NERVEUSES**

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

MAURICE BOUVET

Interne des Hôpitaux Psychiatriques de la Seine.

Né le 14 août 1911, à Eu (Seine-Inférieure).

TROUBLES DU MÉTABOLISME AZOTÉ
ET LÉSIONS NERVEUSES

Président : M. LAIGNEL-LAVASTINE, Professeur.

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE MÉDECINE, 23

1939

LE DOYEN M. TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIÈRE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert LEBRÉ.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	MONDOR.
Histologie	LEROUX.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
Clinique médicale	CHIRAY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LOEPER.
Clinique des maladies des enfants	CARNOT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	CLERC.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Marcel LABBÉ.
Clinique des maladies du système nerveux	LEREBOULLET.
Clinique des maladies infectieuses	NOBÉCOURT.
Clinique chirurgicale	H. CLAUDE.
Clinique ophtalmologique	GOUGEROT.
Clinique urologique	GUILLAIN.
Clinique d'accouchements	LEMIERRE.
Clinique gynécologique	CUNÉO.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	GOSSET.
Clinique thérapeutique médicale	GRÉGOIRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LENORMANT.
Clinique thérapeutique chirurgicale	TERRIEN.
Clinique propédeutique	CHEVASSU.
Clinique de la Tuberculose	COUVELAIRE.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	JEANNIN.
Clinique de cardiologie	LÉVY-SOLAL.
Clinique de neuro-chirurgie	MOCQUOT.
Assistance médico-sociale	OMBRÉDANNE.
Professeurs sans chaire	RATHERY.
	LEMAITRE.
	Pierre DUVAL.
	Maurice VILLIARET
	TROISIER.
	MATHIEU.
	LAUBRY.
	Clovis VINCENT.
	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
BARIETY Pathologie médicale.	COSTE Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	DOGNON Physique.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	FEY Urologie.
BEZANÇON	FUNCK Pathologie chirurgicale.
(Justin) Hydrologie.	GALLIARD Parasitologie.
BOULIN Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BULLIARD Histologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Patholo
CATHALA Pathologie médicale.	gie chirurgicale.

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.	
GAYET	Physiologie.
DE GENNES ..	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL..	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LEVY .	Pharmacologie.

MM.	
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ...	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS..	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHT	Physiologie.
SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER .	Pathologie chirurgicale.

MM.	
CARDENNOIS .	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER ...	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
SCHWARTZ ...	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL ..	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.
AUBERTIN.	
BRULÉ.	
CHABROL.	
DONZELOT.	
DUVOIR.	
LIAN.	
PASTEUR-VAL-	
LERY-RADOT	
SÉZARY.	

MM.	
BASSET.	Clinique chirurgicale
BROCQ.	
CADENAT.	
GATELLIER.	
MOURE.	
QUÉNU.	
VELTER.	

MM.	
ECALLE.	Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

A MA TANTE

A MES COUSINS

LES DOCTEURS ED. ET S. DECHAMBRE
Radiologistes des Hôpitaux de Clermont-Ferrand.

A TOUS LES MIENS

ET

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

Professeur d'Histoire de la Médecine à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin des Hôpitaux.
Membre de l'Académie de Médecine.
Officier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage de notre respectueuse gratitude.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE CLERMONT-FERRAND

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN CASTAIGNE

Professeur Agrégé de la Faculté de Médecine de Paris.

Membre correspondant de l'Académie de Médecine.

Directeur de l'Ecole de Plein Exercice de Clermont-Ferrand.

Commandeur de la Légion d'Honneur.

Hommage de notre respectueuse admiration.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAUMERLIAC

Ancien Interne des Hôpitaux de Strasbourg.
Ancien Chef de Clinique de la Faculté de Médecine de Strasbourg.
Professeur de Thérapeutique à l'Ecole de Plein Exercice
de Clermont-Ferrand.
Médecin des Hôpitaux.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive reconnaissance et de notre profonde affection.

A MESSIEURS LES PROFESSEURS ET DOCTEURS

BUREAU, BUY, DELORME

DIONIS DU SEJOUR, DURIF, LIMOUSIN,

LUTON, MERLE, NEBOUT, PAILLARD,

PIOLLET, VAURS

A TOUS NOS MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

ET

A TOUS NOS PROFESSEURS DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

DE CLERMONT-FERRAND

A NOS MAÎTRES
DANS LES HOPITAUX PSYCHIATRIQUES DE LA SEINE

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUIRAUT

*Qui nous inspira le sujet de cette thèse
et nous guida dans sa réalisation. Il fut
pour nous un maître bienveillant et ne
cessa de nous prodiguer ses précieux con-
seils.*

*Qu'il veuille bien trouver ici l'expres-
sion de notre vive reconnaissance.*

A MADemoisELLE LE DoctEUR CULLERE

Vous nous avez toujours aidé de vos conseils et de votre appui, grâce à vous nous avons pu réaliser ce travail expérimental.

Veillez trouver ici un bien faible témoignage de toute notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR SENGES

A MONSIEUR LE DOCTEUR XAVIER ABELY

TROUBLES DU MÉTABOLISME AZOTÉ ET LÉSIONS NERVEUSES

INTRODUCTION

De très nombreuses observations cliniques ont montré la coexistence de lésions nerveuses de types très variés, et de troubles accentués du métabolisme azoté. Les neurochirurgiens ont noté l'extrême fréquence d'un syndrome d'hyperazotémie post-opératoire dont l'intensité semblait hors de proportion avec le traumatisme chirurgical.

Les psychiatres et les neurologistes ont isolé un type de psychose aiguë : le délire aigu dont les caractéristiques biologiques sont à ce point constantes, que COURTOIS et MARCHAND ont pu proposer le terme « d'encéphalite psychosique azotémique » pour désigner cette affection, où l'azotémie, l'amaigrissement, la température sont au premier plan du tableau clinique.

Mais d'autres altérations diffuses du système nerveux comme l'ont montré les auteurs italiens, s'accompagnent de modifications du taux de l'urée sanguine.

Toutes ces constatations cliniques ne pouvaient que faire soupçonner l'existence d'azotémies d'origine exclusivement nerveuse.

L'expérimentation physiologique avait depuis longtemps localisé aux différents étages du cerveau végétatif des centres régulateurs des divers métabolismes : hydrates de carbone, graisse ; aussi s'est-on efforcé de prouver l'exis-

tence et la localisation d'un centre du métabolisme azoté.

Dans de remarquables expériences Charles RICHET fils, ne délimite pas moins de cinq zones dont l'altération déclenche un processus d'hyperazotémie : chacune de ces régions est le siège d'un trouble particulier du métabolisme azoté, ou plus exactement l'hyperazotémie, l'hyperazoturie prennent suivant le territoire lésé une allure spéciale : c'est ainsi qu'une lésion du plancher du IV^e ventricule entraîne une hyperazoturie avec azotémie importante et presque immédiatement mortelle. La base de protubérance est responsable des hyperazoturies immédiates non mortelles, les lésions du voisinage de l'Aqueduc de Sylvius entraînent des hyperazoturies tardives et intenses, celles du cervelet et de la région tubérienne des azoturies légères et tardives.

Ne serait-ce que par analogie, il est évidemment extrêmement séduisant d'envisager l'existence d'un centre bien limité dont les cellules végétatives régleraient dans l'organisme le métabolisme de l'azote, à la façon d'autres centres qui indéniablement interviennent constamment dans le cycle des hydrates de carbone, des graisses, pour ne citer que les plus connus.

Les essais de localisation n'ont pas permis, à notre connaissance, de délimiter exactement le siège d'un centre de métabolisme azoté puisque cinq zones au moins semblent responsables de modifications sensibles dans le débit uréique. Par ailleurs, les troubles constatés par l'altération de chacune d'elles semblent ne différer entre eux que par le moment d'apparition de l'azoturie et par son intensité : leur parenté est donc extrêmement voisine.

L'expérience clinique, par ailleurs, démontre que des lésions très différentes, et de localisation fort diverse, peuvent déclencher une accélération importante du métabolisme albuminoïde.

La multiplicité des centres décrits comme régulateurs du cycle de l'azote, la similitude des troubles que leur alté-

ration provoque, et, par ailleurs l'enseignement clinique nous ont amené à envisager comme possible une hypothèse un peu différente : les azotémies d'origine nerveuse ne seraient-elles pas le résultat de la destruction de la substance cérébrale ? Cette destruction, dans certains cas de lyse cellulaire aiguë, dont l'histologie du délire aigu offre un exemple, ne libérerait-elle pas des produits de désintégration susceptibles d'avoir par eux-mêmes un véritable pouvoir protéolytique ?

Ainsi deviendrait plus compréhensible, du point de vue expérimental, la multiplicité des centres décrits ; du point de vue clinique, la variété des localisations et la diversité des lésions azotémiques.

Si cette hypothèse était exacte, toute lésion cérébrale expérimentale, diffuse devrait entraîner une uréopoièse supérieure à celle qui résulterait d'une destruction localisée quel que soit son siège.

Nous nous sommes donc efforcés, dans toute une série d'expériences, d'étudier les variations du métabolisme azoté, au cours de lésions expérimentales, localisées et diffuses. Les résultats que nous présentons dans le présent travail semblent, dans leur approximation, donner corps à l'hypothèse précédemment formulée.

Nous exposerons d'abord les constatations que nous avons été amené à faire chez les animaux porteurs de lésions localisées puis nous insisterons, sur les troubles azotés observés au cours d'une encéphalite diffuse : l'encéphalite guanidinique.

Mais avant tout, qu'il nous soit permis de témoigner plus spécialement notre gratitude à M. le Docteur GUIBAUD, qui a bien voulu s'intéresser à ce modeste essai, tenté sur sa suggestion, et à Mlle le Docteur CULLÈRE, qui mettant à notre disposition entière son laboratoire personnel, nous permit de réaliser ce travail.

A maintes reprises, elle voulut bien s'y intéresser, et nous engager à le compléter, par de nouvelles recherches.

PREMIERE PARTIE

AZOTEMIES ET LESIONS CEREBRALES LOCALISEES

Toute cette série d'expériences a eu pour but d'établir les rapports existant entre la localisation de la lésion opératoire et les modifications du Poids et de l'Azotémie des sujets en expérience, la taille des animaux (cobayes surtout) et les difficultés d'organisation ne rendant possibles les recueils d'urine que dans un petit nombre de cas.

Aussi ne nous permettent-elles pas d'opposer les décharges azotées, résultant des lésions localisées, aux azoturies obtenues par lésions diffuses, mais simplement de comparer entre elles les azotémies dues aux types divers de lésions localisées.

Quant à la comparaison des azoturies par lésions localisées et des azoturies par lésions diffuses, nous ne pouvons l'établir qu'en nous référant aux travaux du Professeur RICHET.

Avant d'exposer les résultats obtenus, nous précisons les conditions expérimentales qui ont entouré ces essais.

I. — TECHNIQUE

1. Les animaux mis en expérience sont au nombre de 43. La très grande majorité sont des cobayes des deux sexes, mâles et femelles gravides; deux chats et cinq lapins ont été également utilisés.

2. Les lésions cérébrales produites ont été réalisées par des procédés divers :

- a) Scarification au thermocautère,
- b) Mise en place d'une aiguille métallique,
- c) Destruction au bistouri,

tous procédés aboutissant à la création d'une lésion limitée.

Aucune suppuration n'a été constatée chez aucun des animaux mis en expérience. Les hémorragies produites ont été dans l'ensemble minimales. L'hémostase a été assurée par les méthodes habituelles.

3. Les prises de sang ont été effectuées par ponction cardiaque; le sang recueilli était immédiatement déféqué à l'acide trichloracétique et centrifugé pendant 10 minutes. (Ce procédé permet d'isoler une quantité de filtrat supérieure à celle obtenue par filtration simple).

L'urée est dosée à l'hypobromite de sodium.

La quantité de sang prélevée oscille entre 3 et 5 cm³.

La veille ou le jour même de l'intervention une prise de sang fixait l'azotémie initiale de l'animal.

Une série de prises de sang post-opératoires faites à des intervalles différents a permis de suivre l'évolution d'ensemble de l'azotémie.

4. Recueil d'urine.

Sur ces observations, un certain nombre seulement comportent une courbe d'azoturie :

Recueil des urines de 24 h. Mesure du volume. Défécation à l'extrait de saturne. Dosage de l'urée à l'hypobromite.

Critique de la technique.

Nous avons tenu à éliminer les causes d'erreur pouvant résulter :

Des troubles circulatoires apportés par la ponction cardiaque.

Du transfert des animaux du clapier au laboratoire, et de l'adaptation à des conditions de vie différente.

I. INFLUENCE DE LA PONCTION CARDIAQUE SUR L'AZOTÉMIE.

— Les cobayes N^{os} 13, 14 et 16, vivant au clapier dans des conditions absolument normales, ont été soumis à 2 ponctions cardiaques à deux jours d'intervalle.

Les résultats ont été les suivants :

	<i>1^{er} dosage</i>	<i>2^e dosage</i>
N ^o 13	0,40	0,35
N ^o 14	0,35	0,30
N ^o 16	0,35	0,40

Le chat n^o 7 a vu son azotémie passer de 0,75 à 0,70.

Les modifications de l'azotémie sous l'influence de la ponction cardiaque sont donc de l'ordre de 0,05. Ces modifications, très différentes de celles observées chez les animaux opérés, nous ont paru devoir être négligées.

Le seul inconvénient des ponctions cardiaques consiste dans l'apparition assez fréquente d'hémothorax entraînant la mort de l'animal; cette complication se voit surtout chez des animaux déjà ponctionnés de façon répétée.

2. INFLUENCE DE L'ADAPTATION A DES CONDITIONS DE VIE DIFFÉRENTE. — En une dizaine de jours les chats et les lapins transférés au laboratoire s'adaptent facilement; leurs poids reste stable et leur azotémie ne varie guère.

Par contre les cobayes sont plus sensibles aux modifications de régime et d'habitat. Pour des animaux de si

petite taille, un recueil d'urine n'était possible qu'en les confinant dans une cage étroite.

Les modifications observées ont été les suivantes après deux jours de séjour au laboratoire :

11	}	Azotémie	0,25	0,70
		Poids	505	435
12	}	Azotémie	0,40	0,75
		Poids	550	488

L'influence du séjour au laboratoire est donc considérable :

Aussi est-ce la raison pour laquelle ces animaux ont été pour la plupart maintenus dans les conditions antérieures d'existence, et les recueils d'urine négligés.

II. — RESULTATS

Sur ces animaux, vivant pour la plupart dans des conditions de vie absolument normales, des lésions ont été produites en des points très variés de la masse encéphalique : corticalité. Région du III^e ventricule. Région du IV^e ventricule.

A) Lésions corticales.

Elles furent déterminées par des moyens variés : destruction au thermocautère, ou au bistouri, de la surface hémisphérique sur une aire de 5 mm. de diamètre environ, et sur une profondeur de quelques millimètres, après trépanation préalable.

L'intervention est faite, bien entendu, aseptiquement et sans anesthésie.

Une suture cutanée, aux crins, recouvre complètement la surface de trépanation.

OBSERVATION 11 : Lésion au bistouri de la corticalité.

Avant l'intervention, l'azotémie est de 0,25. Après l'intervention, elle présente un premier maximum : 0,50 le 7^e jour, puis une deuxième de même valeur le 15^e jour. Le poids reste stable du 1^{er} au 7^e jour, puis monte progressivement de 45 gr. du 7^e au 14^e jour.

OBSERVATION 22 : Lésion au thermocautère; l'azotémie monte progressivement de 0,35 à 0,50, maximum

qu'elle atteint le 15^e jour après l'intervention. Aucun amaigrissement n'est constaté.

OBSERVATION 13 : Lésion de même nature, l'azotémie initiale est de 0,30. Son premier maximum à 0,60 se dessine au 3^e jour après l'intervention, puis au 7^e, nouvelle flèche à 0,45 cette fois.

Aucun amaigrissement.

OBSERVATION 15 : Lésion identique. Avant intervention, azotémie de 0,30; au 5^e jour après l'intervention elle est de 0,53.

Abaissement au taux initial, puis nouveau clocher à 0,50, le 13^e jour.

L'amaigrissement est aussi insignifiant que dans les cas précédents.

OBSERVATION 14 : Destruction superficielle au bistouri. Poussée azotémique très rapide constatable dès le 1^{er} jour après l'intervention : Azotémie préopératoire : 0,20. Azotémie post-opératoire : 0,50.

L'animal étant mort d'un hémothorax, la courbe ne put être établie.

OBSERVATION 8 : Lésion au thermocautère. Passage de l'azotémie en 24 heures de 0,47 à 0,60. Mort au cours d'une ponction cardiaque.

OBSERVATION 9 : Lésion de même type. Cette observation reste intéressante, malgré le séjour de l'animal au laboratoire pendant toute la durée de l'expérience. En effet contrairement à ce qui se passe dans les observations suivantes, l'azotémie ici ne cesse de progresser régulièrement pour atteindre le chiffre de 0,90, 1 jour avant l'exitus. L'amaigrissement est assez prononcé. Quelques jours seulement avant la mort apparaît une diarrhée fétide.

OBSERVATION 3, 5, 6. (Lésions au thermocautère). Ces cas sont d'une interprétation plus délicate. Les animaux

ayant supporté un séjour d'au moins 48 heures au laboratoire avant de subir la 1^{re} ponction post-opératoire :

N° 3 : l'azotémie passe de 0,50 à 0,60 au 1^{er} jour après l'intervention — se maintient en plateau pendant les 3^e et 4 jours — pour retomber à la normale au 7^e jour.

N° 5 : l'azotémie monte de 0,05 le 1^{er} jour; elle reprend son taux initial au 3^e jour.

N° 6 : Ascension de 0,25 en 24 heures.

Nous avons voulu condenser ces résultats dans un tableau comparatif :

TABLEAU 1.

N° de l'animal et Observation	Azotémie initiale	Azotémie max.	Type de l'évolution de l'Azotémie	Jour de l'apparition de l'Azotémie max
1. Lésion au bistouri. Amaigrissement.	0,25	0,50	Augmentation progressive 0,50 le 7 ^e jour; 0,50 le 14 ^e jour.	7
4. Lésion au bistouri. Amaigrissement 50 gr.	0,20	0,50	Augmentation de 0,30 en 24 heures.	1 ^{er}
2. Lésion au thermocautère. Amaigrissement nul.	0,35	0,50	Augmentation progressive max, le 15 ^e jour. Le 16 ^e jour courbe en plateau.	15
3. Lésion au thermocautère. Amaigrissement nul.	0,30	0,60	Flèche azotémie : 0,60 le 3 ^e jour. Retour à la normale. Puis 2 ^e flèche : 0,46 le 7 ^e jour. Le 13 ^e jour, azotémie normale.	3
5. Lésion au thermocautère. Amaigrissement nul.	0,30	0,53	Augment. progressive : 1 ^{er} au 5 ^e jour. Baisse progressive 5 ^e au 9 ^e jour. Le 13 ^e jour, azotémie : 0,45. Le 14 ^e jour azotémie : 0,43. Le 30 ^e jour, retour à la normale.	5
8. Lésion au thermocautère. Amaigrissement nul.	0,47	0,60	Augmentation de 0,13 en 24 heures.	1 ^{er}
7. Séjour au laboratoire. Amaigrissement. Troubles digestifs progressifs.	0,40	0,90	Augmentation progressive jusqu'au 10 ^e jour, jour de la mort.	10

N° de l'animal et Observation	Azotémie initiale	Azotémie max. —	Type de l'évolution de l'Azotémie	Jour de l'apparition de l'Azotémie max.
3. Séjour au labo- ratoire. Ama- grissement nul.	0,50	0,60	Augmentation de 0,10 le 1 ^{er} jour. Plateau jus- qu'au 3 ^e jour. Retour à 0,55 le 7 ^e jour.	1
5. Séjour au labo- ratoire.	0,65	0,70	Augmentation de 0,05 en en 24 h. Retour à la normale le 3 ^e jour.	1
6. Séjour au labo- ratoire.	0,50	0,75	Augmentation de 0,35 en 24 heure.	1

De l'étude de ce tableau, il nous semble résulter que l'on peut classer les observations recueillies en 3 groupes :

1) A un premier groupe, appartiennent les observations 11, 12, 13, 15.

a) L'azotémie maximum n'est constatée qu'assez *tardivement*, le 7^e, le 15^e, le 3^e, le 5^e jour. — b) Le maintien de l'azotémie à un *taux anormal se poursuit fort longtemps* : 14^e, 16^e, 7^e, 14^e jour.

2) A un deuxième groupe appartiennent les observations 14 et 8.

Azotémie rapidement maxima. — Retour à la normale dans un délai assez bref : 3^e, 7^e jour.

Augmentation de 30 et de 13 centigrammes en 24 heures.

Ces observations, malgré les conditions de vie normale des sujets, n'ont qu'une valeur relative — la mort par hémithorax ayant brusquement clos l'évolution.

Néanmoins, nous croyons devoir maintenir ce groupe par analogie, avec les observations suivantes, entachées elles, par la présence des animaux au Laboratoire.

6 : Augmentation de 25 centigrammes en 24 heures.

5 : Augmentation de 5 centigrammes.

3, Augmentation de 10 centigrammes, dès le 3^e jour.

Ces deux dernières, N°s 5 et 3, poursuivies assez longtemps, montrant un retour à la normale, beaucoup plus rapide que dans le groupe précédent.

3) Quant au cobaye N° 9, il présente un type d'évolution bien particulière : mis au laboratoire, mais dans les mêmes conditions que les animaux 3 et 5, il présente une azotémie progressivement croissante, et des phénomènes cliniques graves; évolution que nous n'avons rencontrée qu'une fois avec ce type de lésion.

Autrement dit, il nous semble que :

1. *des lésions de la corticalité cérébrale sont susceptibles d'entraîner une hyperproduction d'azote, sans amaigrissement appréciable.*

2. Cette hyperproduction paraît revêtir deux modalités :

a) Hyperproduction lente. Maintien prolongé à un taux anormal — 4 observations.

b) Hyperproduction rapide. Retour plus rapide à la normale — 3 observations probantes : 3 observations plus discutables.

B) Lésions de la région du III^e ventricule.

Sur ces animaux, vivant tous dans des conditions absolument normales, nous avons réalisé des lésions en utilisant une technique analogue à celle employée par le Professeur RICHET; mise en place d'une aiguille de laiton, iodée ou non, après trépanation à la vrille fine :

Le point de trépanation était situé à l'intersection de la ligne médiane, et d'une transversale passant un peu en arrière de la ligne unissant entre eux les bords postérieurs des cavités orbitaires c'est dire que ce point était sensiblement voisin de celui utilisé, en technique physiologique courante, pour réaliser la destruction de la région tubérienne par voie haute :

L'aiguille introduite verticalement est enfoncée jusqu'au contact de la base du crâne et atteint par conséquent le plancher du III^e ventricule, un peu en arrière de la région tubérienne :

Après l'intervention, le comportement des animaux est là encore absolument normal.

OBSERVATION 16 : *l'azotémie* passe de 0,30 avant l'intervention à 0,70 le 3^e jour; elle retombe à 0,30 le 5^e jour; remonte à 0,60 le 13^e jour pour atteindre son taux normal le 22^e jour en s'abaissant progressivement.

Le *poids*, pendant toute la période d'azotémie maxima ne montre qu'un léger fléchissement de 65 gr.

Par contre, l'amaigrissement s'accroît pendant la période de chute de l'azotémie : 85 gr. de perte du 30 au 8.

OBSERVATION 21 : *l'azotémie*, à 0,30 la veille de l'intervention, est à 0,28 le lendemain, puis elle monte successivement à 0,45, puis à 0,65, maximum qu'elle atteint au 8^e jour. Au 13^e jour, elle est à 0,50 et revient à la normale le 22^e jour.

Le *poids* n'a fléchi que de 45 gr. jusqu'au jour de l'azotémie maxima, mais il a diminué de 100 gr. le 29, alors que l'azotémie était en baisse.

OBSERVATION 25 : *l'azotémie* ne subit qu'une poussée très fugace et de faible amplitude : de 0,35 à 0,45 le 1^{er} jour après l'intervention; elle est redevenue normale au 6^e jour, soit 0,35, puis tombe au-dessous de sa valeur initiale, soit 0,23, au 17^e jour.

Pendant cette longue observation, le *poids* ne subit qu'une diminution de 63 gr.

OBSERVATION 30 : Ici la *poussée azotémique* est extrêmement brutale : 0,20 à 0,80 en 4 jours. Stabilisation en plateau du 4^e au 11^e jour. Passage de 0,80 à 0,35 du 11^e au 13^e jour, puis ascension de 0,35 à 0,40 du 13^e au 18^e jour.

Le *poids* de 517 à 442 pendant la période de haute azotémie, revient ensuite à la normale.

TABLEAU 2.

N° de l'animal et Observation	Azotémie initiale	Azotémie max.	Type de l'évolution de l'Azotémie	Jour de l'apparition de l'Azotémie max.
4. Fléchissement du poids de 65 gr. seulement pendant la période d'Az. max. Abaissement de 85 gr. pendant la chute de l'Azotémie.	0,30	0,70	Evolution en flèche 1 ^{er} max. le 2 ^e jour. Chute. 2 ^e max. le 13 ^e jour. Retour à la normale par abaissement progressif au 22 ^e jour.	3 ^e
1. Fléchissement du poids de 45 gr. seulement pendant la phase de chute.	0,30	0,70	Augmentation progressive jusqu'au 8 ^e jour. Abaissement progressif. Retour à la normale le 22 ^e jour.	8 ^e
5. Amaigrissement insignifiant mais progressif de 65 gr.	0,35	0,43	Poussée fugace et légère. Abaissement progressif au-dessous du taux initial.	1 ^{er}
0. Amaigrissement de 110 gr. pendant la phase d'Azotémie.	0,80	0,20	Poussée intense et rapide en 4 jours. Stabilisation en plateau du 4 ^e au 11 ^e jour. Diminution du 11 ^e au 13 ^e jour.	4 ^e

Là encore, nous croyons pouvoir classer ces quelques observations en 2 groupes :

A) le 1^{er} groupe comporte les observations 30, 21 et 16 où l'azotémie est apparue tardivement les 4^e, 8^e et 3^e jours, et a persisté très longtemps : 13, 18 et 11 jours.

B) le 2^e groupe est représenté par la seule observation 25 : azotémie précoce : 1^{er} jour; durée peu importante : 7 jours.

Il semblerait donc qu'il y ait une certaine analogie entre les azotémies obtenues par lésions corticales, et celles obtenues par lésion de la région du 3^e ventricule.

C'est ce qu'extériorise la comparaison des 2 tableaux précédents.

Dans un tableau d'ensemble, nous nous sommes efforcés de montrer le parallélisme des faits.

Pour éviter la cause d'erreurs, résultant de la fréquence variable des prises de sang, nous appellerons

« *durée* » d'une azotémie la période pendant laquelle des prises de sang assez répétées permettent d'affirmer qu'effectivement l'azotémie était au-dessus de la normale — et « *retour à la normale* » le moment où une ou plusieurs azotémies se montrèrent normales.

TABLEAU 3.

AZOTÉMIES D'APPARITION RAPIDE.

N° de l'animal	Importance de la variation	Date de l'apparition de l'Azotémie Max.	Durée de l'hyperazotémie	Retour à la normale : constaté
25*	8 cent.	1 ^{er} jour	1 jour	dès le 6 ^e jour
3	10 cent.	1 ^{er} jour	3 jours	dès le 7 ^e jour
5	5 cent.	1 ^{er} jour	10 jours	dès le 3 ^e jour

Les observations 14, 9, 8, 6 pouvant être discutables à divers titres ne figureront pas sur ce tableau.

TABLEAU 4.

AZOTÉMIES D'APPARITION PLUS LENTE.

N° de l'animal	Importance de la variation	Date de l'apparition de l'Azotémie Max.	Durée de l'hyperazotémie	Retour à la normale
11	25 cent.	1 ^{er} jour	Le 14 ^e jour, l'Azotémie restait à 0,50, mais il manque des prises de sang intercalaires.	Animal insuffisant suivi.
22	15 cent.	15 ^e jour	16 ^e jour, Azotémie de même valeur.	Non suivi.
13	30 cent.	3 ^e jour	Le 5 ^e jour, retour à la normale et nouvelle ascension.	Constaté le 13 ^e jour
15	23 cent.	5 ^e jour	Le 9 ^e jour, retour à la normale. Hyperazotémie le 13 ^e et le 14 ^e jour.	Constaté le 30 ^e jour
16*	40 cent.	3 ^e jour	Le 6 ^e jour, chute. Le 13 ^e jour nouveau maximum.	Constaté le 22 ^e jour
21*	40 cent.	8 ^e jour	Durée : 4 jours.	Constaté le 22 ^e jour
30*	60 cent.	4 ^e jour	Durée : 13 jours.	Animal non suivi

NOTA. — Dans ce tableau, comme dans le précédent, les animaux dont le N° est marqué d'un astérisque furent porteurs d'une lésion du 3^e ventricule.

Il ne nous semble donc pas qu'il y ait de différence fondamentale tant dans l'importance des dénivellations azotémiques que dans l'allure générale des courbes entre l'effet des lésions corticales et celles de la région du III^e ventricule.

Quant à l'*amaigrissement* fort léger qui semble être l'apanage des lésions de la région du III^e ventricule, il ne nous semble pas être en rapport avec l'importance de l'azotémie, puisqu'il s'accroît surtout au moment où la courbe urémique s'infléchit vers la normale.

C) Lésions de la région du IV^e ventricule.

La technique utilisée ici est encore celle de Charles RICHET fils — mise en place d'une aiguille de laiton, après trépanation de l'écaille occipitale et traumatisme opératoire malheureusement assez important.

Nous ne donnerons qu'un tableau d'ensemble des résultats obtenus en faisant remarquer que si les azotémies sont plus élevées et les amaigrissements plus marqués, c'est peut-être parce que pour atteindre le IV^e ventricule, à l'aveugle, il est presque impossible de ne pas altérer les centres si délicats de l'équilibration.

L'animal, troublé dans sa statique ne se nourrit plus qu'incomplètement, et cette diminution partielle suffirait à elle seule à provoquer une exagération de l'azotémie et un amaigrissement intense.

Dans le seul cas (Lapin 36) où l'alimentation fut constamment correcte, il ne fut permis de constater qu'une poussée azotémique très discrète et une augmentation du poids.

TABLEAU DES LÉSIONS DU IV^e VENTRICULE.

Mise en place d'une aiguille de laiton, iodée ou non, après dénudation de l'écaille occipitale. Traumatisme opé-

ratoire assez important. Azotémie précoce et assez rapidement mortelle.

TABLEAU 5.

Animaux	Poids initial	Poids minimum	Perte de poids	Azotémie initiale	Azotémie maximum	Différence	Jour de l'Azotémie max
Cobaye 28. Dénutrition.	563	435	128 g. soit 22,7 %	0,25	0,75	0,50	8 ^e
Lapin 37. Dénutrition.	1975	1792	183 g. soit 9,26 %	0,70	1,10	0,40	4 ^e
Lapin 43. Nutrition mauvaise.	2280	1910	370 g. soit 16,2 %	0,30	0,60	0,30	4 ^e
Lapin 31. Dénutrition tardive.	2600	1885	715 g. soit 27,5 %	0,55	0,80	0,25	6 ^e
Lapin 32. Dénutrition.	Mort rapide 2100	2000	100 g.	0,35	0,65	0,30	1 ^e
Lapin 36. Pas de dénu- trition malgré intervention particulièrement sanglante.	Poids stationnaire			0,40	0,55	0,15	1 ^e

Retour rapide à
l'Azotémie à
normale. Pas de
• décharge azotée
franche.

III. — CONCLUSION

Quelle que soit la fragilité des résultats exposés dans cet essai, il semble que l'on puisse en tirer les conclusions suivantes :

1) Toute lésion cérébrale locale est susceptible d'entraîner une modification dans le métabolisme azoté, quelle que soit sa localisation et son mode de production.

2) Toute lésion cérébrale donne lieu à des azotémies d'allures assez diverses.

3) Il n'y a pas, en fonction de la localisation, de spécificité dans l'apparition la durée et l'intensité de l'azotémie obtenue.

DEUXIEME PARTIE

AZOTEMIES ET LESIONS DIFFUSES

L'étude des lésions localisées, dans leur rapport avec l'azotémie seule, nous permet donc de conclure à la difficulté que l'on éprouve à localiser une zone de la substance cérébrale dont l'altération ou l'excitation entraîne des modifications importantes et à allure spécifique dans le métabolisme de l'azote. Cette constatation n'est pas très éloignée de celle du Professeur Charles RUCHET, lorsqu'après des expériences poursuivies pendant 3 années, il conclut :

« L'azotémie apparaissait d'autant plus intense et plus
« précoce que l'on se rapprochait de la partie toute supé-
« rieure de la protubérance, dans la région de l'aqueduc
« de Sylvius. Des expériences complémentaires sont in-
« dispensables pour préciser le point suivant : Y a-t-il un
« noyau spécial auquel est départie la fonction de régula-
« tion du métabolisme azoté, où les *cellules chargées de*
« *cette fonction sont-elles diffuses* prédominant dans la
« région de l'aqueduc ? »

C'est cette difficulté à localiser un centre de régulation des échanges azotés qui nous a conduit à essayer de provoquer des lésions diffuses de toute la masse encéphalique et à examiner les modifications à la fois de l'azotémie et de l'azoturie, des animaux ainsi traités.

Il existe peu de moyens de provoquer une encéphalite diffuse à allure suffisamment aiguë pour que les résultats soient assez nets : pourtant une substance organique de

la série purique avait permis à des auteurs étrangers : POLLAK, GOMEZ MARCANO, SANZ IBANES d'obtenir des lyses cellulaires assez accentuées, sans prédominance régionale. C'est le chlorhydrate de guanidine, utilisé dans leurs recherches que nous avons employé successivement dans des conditions expérimentales différentes.

Nous préciserons successivement : 1°) La technique et les résultats des travaux déjà parus sur l'encéphalite guanidinique. — 2°) Nos résultats personnels en insistant plus spécialement sur les conditions expérimentales d'habitat et de régime qui nous ont paru avoir une importance primordiale.

TRAVAUX ANTERIEURS

Nous analyserons surtout les travaux d'IBANEZ et de RODRIGUEZ parus dans les Archives Internationales de Neurologie, d'Avril 1936.

Ces auteurs ont surtout envisagé la modalité histologique des altérations de l'encéphalite expérimentale. Ils ont négligé le côté biologique de l'expérimentation.

La solution injectée est une solution aqueuse de chlorhydrate de guanidine à 1 % : l'injection intramusculaire est pratiquée dans la région dorsale. La quantité de toxique injectée est de 7 à 11 centigrammes, en 10 à 18 jours. Les altérations sont à la fois nerveuses et gliales.

1°) Altération de la cellule nerveuse. — L'altération est diffuse avec une légère prédominance sur les cellules ganglionnaires des parois du III^e ventricule.

Les cellules pyramidales présentent des types dégénératifs variés : — l'ensemble du corps cellulaire est *pâli*, rétracté; la substance basophile est granuleuse, fragmentée; les grumeaux sont séparés par des espaces clairs, vacuolaires.

Enfin la destruction cellulaire s'aggrave et un fantôme aux contours, de moins en moins nets, est seul visible.

2°) Réaction gliale : Cette réaction est considérée comme nulle chez les animaux soumis à une intoxication rapide.

Elle est plus marquée et de type hypertrophique chez des animaux soumis à une intoxication plus lente.

A tout autre titre, toute une série d'auteurs, particulièrement Anglo-Saxons, ont étudié l'intoxication guanidinique dans ses rapports avec les modifications du P. H. sanguin, et le syndrome clinique. D'après WODON, dont l'animal d'expérience fut le chien, il est nécessaire *d'injecter une dose massive de 20 centigrammes par kilogramme d'animal*, pour obtenir dans les 8 ou 10 heures qui suivent des phénomènes convulsifs très accentués, se terminant par la mort en moins de 24 heures.

En même temps que ces phénomènes cliniques, se développe un syndrome d'acidose extrêmement net.

Il nous semble intéressant de noter que chez les *femmes atteintes d'éclampsie*, il existe une *augmentation de la teneur en guanidine* (LEVI-SOLAL, DALSACE, GIRARDOT).

D'une façon indéniable, l'intoxication guanidinique se caractérise donc :

1) par l'existence de lésions encéphaliques sans localisation élective bien nette, atteignant exclusivement les éléments nobles, dans une intoxication aiguë entraînant en même temps une réaction névroglique dans les intoxications subaiguës. 2) par un tableau clinique d'automatisme moteur tonique et clonique se produisant pour une intoxication massive, les lésions cérébrales pouvant ne jamais s'accompagner de manifestations cliniques. 3) par des modifications de l'équilibre acido-basique du sang. 4) enfin nous ne pouvons qu'insister sur ce tableau clinique où l'on constate à la fois un *syndrome neurologique et parfois psychique intense*; une *azotémie extrêmement marquée* et une *augmentation du taux de la guanidine sanguine : l'éclampsie*.

TRAVAUX PERSONNELS

I. — TECHNIQUE

L'ensemble des conditions expérimentales acquiert ici une importance considérable puisque l'on cherche à établir un bilan azoté d'ensemble, l'animal d'expérience étant le lapin mâle adulte d'un poids de 2 à 3 kilogrammes environ.

1) Estimation de l'uréopoièse.

L'Uréopoièse est précisée : a) par un dosage d'urée sanguine sur le sang prélevé à la veine marginale de l'oreille tous les deux jours en moyenne; comme pour l'étude des lésions localisées, ce dosage est effectué à l'hypobromite de soude sur un sang déféqué à l'acide trichloracétique et centrifugé en cours de défécation, ce qui permet d'obtenir un filtrat de beaucoup supérieur à celui que fournit une filtration ordinaire.

b) par un dosage journalier de l'urée dans l'urine des 24 heures. Le dosage à l'hypobromite est également effectué sur des urines dont le recueil est aussi précis que possible. Le volume strictement mesuré, et majoré des 10 % correspondant aux pertes inévitables, permet d'obtenir le débit ou l'azoturie du nyctémère.

2) Le régime.

Son importance ne peut être mise en doute.

Nous avons utilisé deux types de régime différents, ayant la même valeur azotée dans le but d'obtenir une azoturie moyenne à peu près constante chez tous les animaux.

L'un de ces régimes est constitué par :

- 1) Deux poignées de son, soit 80 grammes environ.
 - 2) 350 grammes de betteraves ou de carottes fraîches.
- Sa valeur en azote est de :

Tubercules	1,23 %	soit	4 gr. 30
Son	13 %	soit	10 gr. 40

Total 14 gr. 70

L'autre est constitué par 600 gr. d'épluchures de choux-fleurs. Sa valeur en azote est de 2,48 %, soit 14 gr. 88 d'azote; La valeur en azote des deux régimes est calculée d'après les tables d'Armand GAUTIER in « l'alimentation et les régimes ».

Et voici maintenant les RÉSULTATS OBTENUS :

Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau ci-après, dans lequel figurent quelques diurèses d'animaux déjà au laboratoire depuis 12 ou 13 jours. Les uns sont soumis au régime de la nourriture aux choux, les autres au régime du son et de la betterave. Pour chaque animal, les 3 nombres donnés à chaque date indiquent respectivement : le 1^{er}, la diurèse D; le second, la concentration C; le troisième, le débit.

TABEAU 6.

		Nourriture : choux.						Nourriture : son.					
		Lapin 74			Lapin 75			Lapin 70			Lapin 73		
Jour	Poids initial :	2432			2487			2372			2289		
du	Poids terminal :	2405			2460			2350			2270		
mois		D	C	d	D	C	d	D	C	d	D	C	d
23		90	6	0,54	350	2,5	0,87	75	20	1,50	60	21	1,26
24		155	4	0,06	400	4	1,60	17	19	0,32	17	19	0,32
25		65	3,5	0,22	320	2	0,66	35	18,5	0,65	110	21,5	2,36
26		220	4	0,88	440	3	1,32	73	15	1,09	30	12	0,36
27		123	6	0,73	465	3	1,29	60	20	1,20	43	21,5	1,29
28		140	5	0,70	300	4	1,20						
29		200	4	0,80	300	2	0,60						
30		200	1,5	0,33	450	2	0,90						
31		160	3	0,48	220	1,5	0,33						

Chez ces animaux l'alimentation a été normale pendant toute la durée du contrôle, la quantité de nourriture strictement pesée, les animaux soumis à un régime fixe pendant quelques 13 jours, avant tout recueil.

Il semble que d'une façon générale quelque soit le type de régime, *il soit impossible d'obtenir de l'animal en expérience un débit azoté rigoureusement fixe; l'on peut tout au plus calculer un débit moyen en considérant comme inévitable certaines poussées azoturiques, d'ailleurs fugaces.*

Aussi pour interpréter un débit azoté, au cours d'une expérience quelconque, nous semble-t-il indispensable de ne tenir compte que de l'allure générale de la courbe, ou des flèches azoturiques coïncidant de façon très fréquente avec la répétition du même acte opératoire, et surtout des azoturiques d'une importance vraiment marquée.

Par ailleurs les animaux soumis à ces deux régimes différents présentent, suivant le régime, une *diurèse aqueuse très différente*. L'élimination nyctémérale des animaux, nourris aux choux, est de beaucoup supérieure à celle des animaux nourris au son, quoique ces derniers aient à leur disposition de l'eau à volonté, eau que d'ailleurs ils n'utilisent pour ainsi dire pas dans la très grande majorité des cas :

TABLEAU 7.

DIURÈSE MOYENNE.

Nourriture : choux	Nourriture : son
Lapin 74 : 145	Lapin 70 : 52
Lapin 75 : 377	Lapin 73 : 52

Les concentrations sont également très différentes. Aux faibles diurèses correspondent des concentrations élevées. Aux fortes diurèses des concentrations plus faibles.

TABLEAU 8.

CONCENTRATIONS MOYENNES.

Nourriture : choux	Nourriture : son
Lapin 74 : 4 $\frac{0}{100}$	Lapin 70 : 18,5 $\frac{0}{100}$
Lapin 75 : 2,5 $\frac{0}{100}$	Lapin 73 : 21 $\frac{0}{100}$

Les deux régimes présentent donc des conditions très différentes de fonctionnement rénal, et permettent d'étudier avec toute la souplesse nécessaire la pathogénie d'une décharge azotée.

Quant à la valeur absolue du débit, elle semble indépendante du mode de régime et variable dans des proportions faibles avec chaque sujet en expérience.

TABLEAU 9.

DÉBITS MOYENS.

Nourriture : choux.	Nourriture : son.
Lapin 74 : 0,52	Lapin 70 : 0,95
Lapin 75 : 0,93	Lapin 73 : 1,10

3) La technique opératoire.

Nous avons successivement employé :

a) LA TECHNIQUE DES INJECTIONS INTRAMUSCULAIRES d'une solution de chlorhydrate de guanidine à 1 % : la quantité de liquide injecté étant peu à peu accrue; ceci dans le but de vérifier l'état du métabolisme azoté au cours d'une intoxication qui, de façon certaine, donnait lieu à des lésions d'encéphalite diffuse.

Nos injections journalières introduisent dans l'organisme des quantités de toxique de l'ordre de 1, 3, 5 centigrammes pro die puis la concentration de la solution devenant de 2 %, la quantité injectée monte à 10, 12 centigrammes. Avec de telles doses de toxique nous n'obtenons pas de phénomènes cliniques appréciables, la *décharge* azotée demeurant modérée, l'amaigrissement très progressif.

b) Désirant atteindre plus directement le système nerveux, nous avons cherché une voie d'abord plus directe, et nous nous *sommes efforcés de pratiquer des INJECTIONS INTRA-CÉPHALO-RACHIDIENNES d'une solution aqueuse de chlorhydrate de guanidine*:

a) *Voie d'accès* : Pour atteindre le liquide céphalo-rachidien chez le lapin il n'est possible d'utiliser que deux techniques, celle de l'injection sous-occipitale et celle de l'injection transorbitaire. Au niveau des vertèbres lombaires, en effet, l'imbrication des lames vertébrales est telle que les espaces intervertébraux sont presque virtuels, même dans la position de flexion maxima du tronc obtenu en attachant l'animal par les deux pattes de devant et en ployant l'arrière-train sous la table d'expériences. Le canal osseux étant franchi au prix de difficultés considérables, la pénétration dans le canal rachidien, même en donnant à l'aiguille une obliquité suffisante, ne peut guère ne pas s'accompagner de lésions médullaires plus ou moins importantes.

1) : *L'injection transorbitaire* reste extrêmement difficile. Il s'en faut en effet que le repérage de la fente sphénoïdale soit aisé. De plus en utilisant cette voie, nous n'avons jamais pu obtenir qu'une quantité infime de liquide céphalo-rachidien, ce qui nous enlevait la meilleure preuve que notre injection ait atteint son but. Aussi, ne rapportons-nous que deux observations d'animaux traités par injection transorbitaire de toxique.

2) : Par contre *l'injection sous-occipitale* s'est révélée à nous comme la voie de choix d'injection intra-rachidienne : l'animal est alors complètement immobilisé sur table, ventre contre table; la tête maintenue par un aide est fléchie au maximum pour découvrir la membrane occipito-atloïdienne, la protubérance occipitale externe étant repérée par l'index de la main gauche, l'aiguille est introduite perpendiculairement, puis lorsque le ressaut os-

seux du contact de la base du crâne est perçu, inclinée d'avant en arrière et de haut en bas. En poussant l'aiguille de quelques millimètres, il est alors facile de pénétrer jusqu'au contact du liquide.

b) : *Technique de l'injection*. Dans la majorité des cas nous avons pu retirer autant de liquide céphalo-rachidien que nous injections de chlorhydrate de guanidine. La solution injectable était poussée avec une grande lenteur; sa température était voisine de 37°; de cette manière, l'on évite les inhibitions brutales des centres bulbaires, inhibitions déclanchées instantanément par un liquide froid, ou injecté trop brutalement.

La valeur de la concentration de la solution injectée s'est avérée dès le début exceptionnellement importante.

Alors que par voie intra-musculaire, il est nécessaire pour déclencher des phénomènes épileptoïdes et tuer un animal en quelques heures, d'employer des doses massives de produits — 20 à 30 centigrammes par kilogramme de poids — *par voie intra-rachidienne*, une dose de 2 à 3 milligrammes par kilogramme est plus que suffisante pour obtenir les mêmes phénomènes cliniques et la même évolution.

Aussi, en nous servant de ce dernier mode d'introduction, n'avons-nous jamais dépassé une dose de 1 à 1/2 milligramme pour un animal du poids de 2 kg. environ. Nous avons pu ainsi répéter quatre ou cinq fois les injections sous-occipitales de guanidine.

En résumé, successivement ont été employées deux techniques différentes : injections intramusculaires, injections intrarachidiennes ou plus exactement sous-occipitales.

La première méthode crée à coup sûr, comme l'ont prouvé les examens histologiques déjà publiés, des lésions d'encéphalite diffuse. La seconde donne un syndrome cli-

nique superposable, et, ainsi que le démontrent des examens en cours, des lésions analogues.

La voie intrarachidienne nous paraît présenter des avantages multiples :

1) Les doses employées sont très minimes. Or, la guanidine étant un dérivé azoté, il est intéressant de n'avoir pas à tenir compte des quantités injectées dans le calcul du débit uréique.

2) Le mode d'introduction, au contact même du système nerveux, de quantités minimes de toxique permet de réduire au minimum, si tant est qu'elles soient même appréciables, les lésions accessoires d'organes, comme le foie ou le rein; les troubles constatés semblent devoir directement être imputables aux lésions nerveuses.

II. — RESULTATS

A) Injections intra-musculaires.

Les 3 observations rapportées ici ont trait à trois animaux soumis au régime vert (choux et fourrages) et à la technique classique des injections intramusculaires, à doses croissantes de toxique.

Ces observations nous ont paru indispensables parce qu'elles permettent de saisir plus facilement les différences et les points de contact, entre les résultats fournis par les deux techniques classiques, et, d'atteinte céphalo-rachidienne directe :

OBSERVATION 49 : Ce lapin, depuis plusieurs jours déjà au laboratoire, pesait le poids de 3.033; en fin d'observation il atteignait celui de 2.900; c'est dire que son amaigrissement global est resté peu important pour une intoxication d'une durée de 20 jours, pendant lesquels il a reçu 0 gr. 83 de chlorhydrate de guanidine. Son comportement fut entièrement normal pendant toute la durée de l'expérience.

Pour donner une idée d'ensemble du bilan azoté, nous présentons ci-contre un graphique dont voici les divers éléments :

1°) en grammes : *l'azotémie*, courbe supérieure.

2°) en grammes : *le poids*.

3°) en grammes : *l'azoturie*.

4°) *la diurèse*.

5°) Enfin les chiffres romains entre les dates indiquent le nombre de centigrammes de chlorhydrate de guanidine injectés.

En fin d'observation, l'animal ayant reçu une dose trop considérable de guanidine par voie sous-occipitale est mort dans un syndrome convulsif de courte durée.

Cette observation nous semble devoir donner lieu à quelques considérations d'ensemble :

1) VALEUR ABSOLUE DE L'AZOTÉMIE. — Elle oscille, sans grande modification autour de 0,20 chiffre initial. A aucun moment la courbe ne présente d'orientation nette vers une ascension ou un abaissement progressif.

2) VALEUR ABSOLUE DE L'AZOTURIE. — L'élimination quotidienne moyenne est de 1 gr. 11. La valeur de ce chiffre est évidemment fonction de ce que l'on considère comme taux d'élimination uréique du lapin.

Nous croyons qu'il ne faut l'interpréter qu'avec une extrême prudence; d'une part parce qu'un lapin soumis au même régime peut éliminer, après adaptation au laboratoire, une moyenne de 0,95 d'urée journalière, d'autre part parce qu'il faut tenir compte de la quantité de guanidine, substance quaternaire introduite journellement dans l'organisme.

Même considérée isolément les flèches de l'azoturie sont discrètes : 2,30 au maximum. Il semble que s'il y a *ici hyperazoturie; elle est et reste discrète*.

3) VALEUR RELATIVE DE L'AZOTURIE. — De ce que nous avons cru donner comme interprétation du phénomène, il résulte qu'il est difficile de faire un parallèle entre l'azoturie et les autres éléments de l'observation, puisque sa valeur en tant que phénomène pathologique reste faible.

4) AZOTÉMIE ET INTOXICATION. — Néanmoins il est intéressant de remarquer, et ceci en concordance avec les observations qui vont suivre, que pendant la période du 26 au 1^{er}, où l'animal reçoit journellement 10 centigrammes de guanidine, le débit azoté nyctéméral a baissé dans des proportions considérables, en même temps que d'une façon progressive et continue, l'azotémie devenait tangente à sa valeur la plus haute : 0,30. Dans cette période il y a eu ébauche de rétention uréique.

Le mécanisme de cette rétention s'éclaire si l'on considère le tableau des diurèses et des concentrations pendant cette période : ainsi que le démontrent les chiffres qui suivent les concentrations s'élèvent progressivement durant cette période d'oligurie relative.

Par contre, deux jours après qu'est suspendue l'administration du toxique (1 à 5), la diurèse reprend sa valeur initiale, les concentrations deviennent à nouveau faibles, comparables à celles que l'on enregistrait avant cette période d'intoxication aiguë et en vertu de la loi qui exprime que les débits sont plus élevés avec des concentrations faibles et des diurèses fortes, qu'avec des concentrations fortes et des diurèses faibles; l'élimination azotée journalière se relève et parallèlement l'urée sanguine retombe à son chiffre le plus bas.

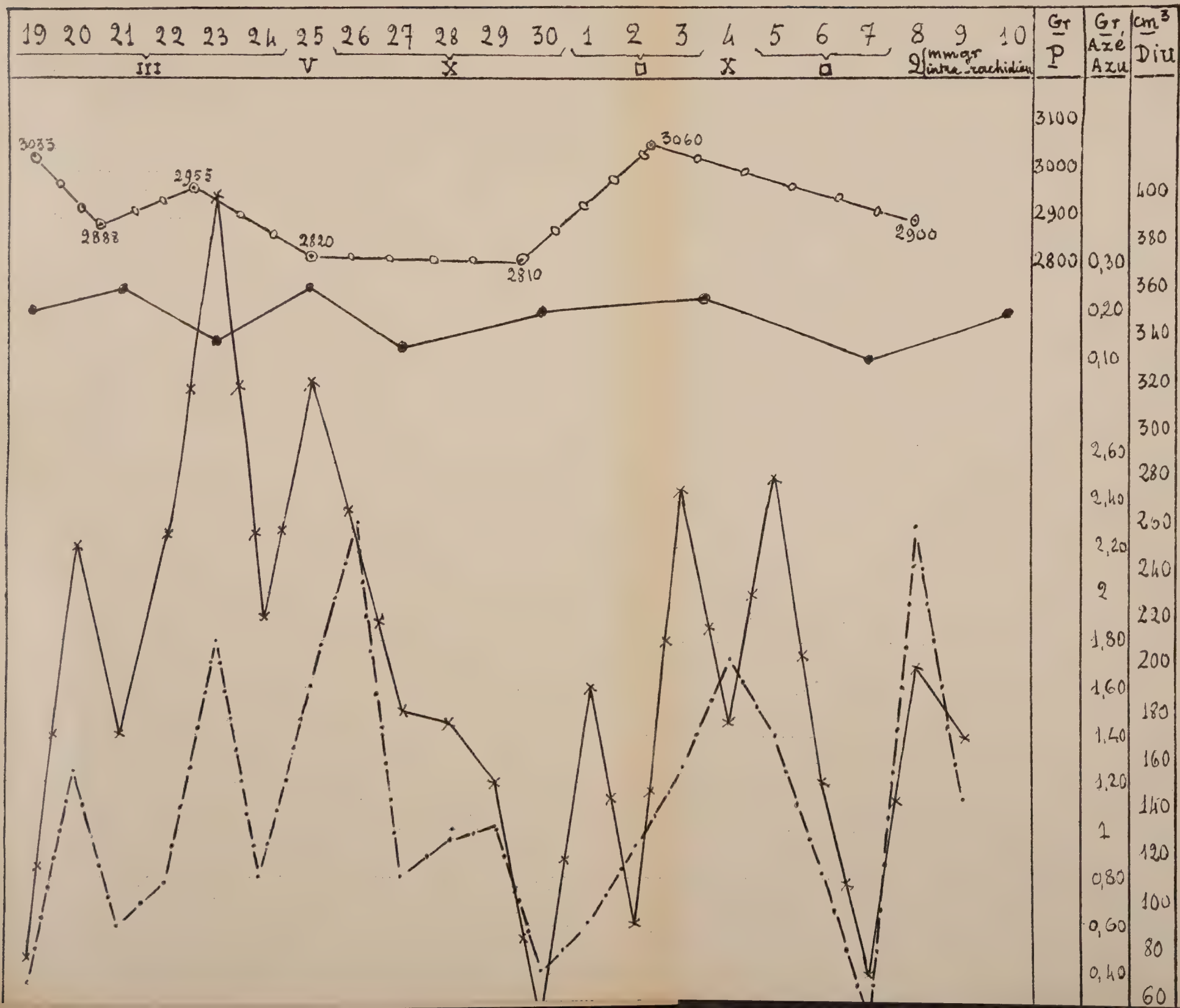
Peut-être la guanidine, à la dose de 10 centigrammes pro die pour un animal du poids de 2 kilogrammes environ, retentit-elle sur l'élimination de l'urée, moins semble-t-il en altérant le pouvoir de concentration du rein, vis-à-vis de l'urée, *qu'en troublant le métabolisme ou l'élimination de l'eau*.

Voici le détail des diurèses et des concentrations :

Observation 49

Diurese (Diu) x x x x x
Azoturie (Azu)

Azotémie (Azé) —●—●—●—
Poids (P) —○—○—○—



de retentissement appréciable sur le métabolisme azoté, et l'on peut dire que toute l'expérimentation fut conduite en utilisant la voie classique intramusculaire d'intoxication.

Là encore le comportement fut absolument normal pendant tout le séjour de l'animal au laboratoire; la nourriture, régulièrement ingérée, consistait en choux régulièrement pesés.

Voici les résultats obtenus :

1°) Azotémie (en grammes), courbe supérieure.

2°) Poids (en grammes).

3°) Azoturie (en grammes).

4°) Diurèse en cm³.

5°) Centigrammes, chlorydrate de guanidine, chiffres romains. (Voir graphique ci-contre.

A la discussion cette observation apparaît très voisine de la précédente :

1) VALEUR ABSOLUE DE L'AZOTÉMIE. — L'azotémie reste dans l'ensemble voisine de 0,50, azotémie initiale; en tous cas elle ne présente jamais de valeur supérieure à ce chiffre. *On peut donc affirmer qu'il n'y eut pas hyperazotémie franche.*

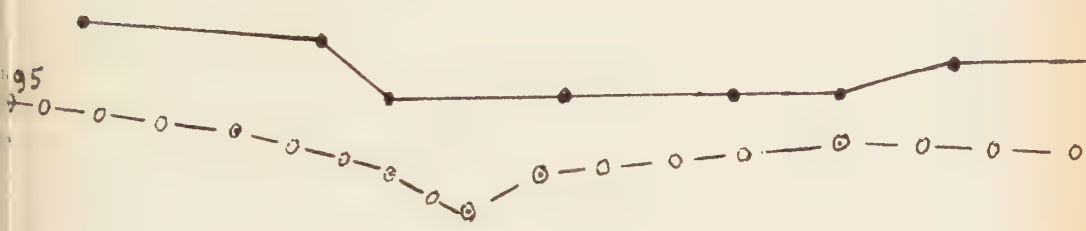
2) VALEUR ABSOLUE DE L'AZOTURIE. — L'azoturie moyenne est de 1,22. Comme pour l'observation n° 49, nous ne croyons pas que ce chiffre de 1,22 puisse être à coup sûr considéré comme exprimant une décharge azoturique indéniable.

Indiscutablement si l'on s'en tient à l'estimation de 0,80 comme débit azoté nyctéméral moyen, chez un lapin soumis à un régime équivalent au nôtre, l'on peut considérer ce chiffre de 1 gr. 22 comme particulièrement significatif; mais l'expérience ne démontre-t-elle pas que le débit réel est souvent plus accusé : 0,95, 1 gr. *S'il y a eu Azoturie, là encore elle est très légère, et assez difficilement interprétable.*

diurne (Diu) — x — x — x — x —
 nocturne (Noct) — . — . — . — . — .

Observation

5 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29
 I, 1/2 III V X



Une seule flèche d'azoturie est marquée : 3,36 le 8. L'interprétation en reste difficile.

3) VALEUR RELATIVE DE L'AZOTURIE. — Tout en restant toujours inférieure à sa valeur de départ, l'azotémie a présenté quelques variations plus marquées que dans le protocole précédent, et ces dénivellations, si légères qu'elles soient, ont eu un retentissement sur l'azoturie.

a) Du 26 au 1^{er}, *au moment où l'intoxication guanidinique est intense*, l'azotémie monte progressivement et de façon continue de 0,32 à 0,42; l'azoturie tombe progressivement pour atteindre son taux le plus bas : 0,82, le 1^{er}.

Pendant cette période d'intoxication massive et d'ébauche de rétention uréique, il y a comme dans l'Observation 49, diminution considérable de la diurèse, les concentrations tendant à augmenter, en fonction de la diminution du débit aqueux, sans que le débit azoté soit comparable à ce qu'il était dans la période d'intoxication moyenne, du 22 au 25 par exemple.

S'il a fallu ici une certaine répétition de l'intoxication aiguë pour réaliser une chute appréciable du débit azoté, il faut que l'animal reste au repos pendant 2 jours : 1 et 2 pour qu'au troisième l'azoturie atteigne une valeur de 2,02. Une prise de sang, effectuée ce même jour, montre un fléchissement brusque de l'azotémie de 0,42 le 30 à 0,10 le 3, tout comme si le barrage résultant de l'intoxication aiguë cédait brusquement. D'ailleurs la diurèse remonte *brusquement* à 450 gr.

Le 3 au soir d'ailleurs, une nouvelle dose de toxique entraîne un nouveau fléchissement de l'élimination; la période de repos est alors de 3 jours : 4, 5, 6; le 7 au soir une nouvelle injection de 10 centigrammes entraîne par contre une azoturie de 3 gr. 36 le lendemain 8.

Là encore une intoxication massive et répétée semble avoir eu pour résultat d'entraver les éliminations aqueuses.

b) Au début de cette observation, nous avons employé pro die des doses très faibles de guanidine : 1 cent. 1/2 et

l'azotémie a diminué (16 au 20) de 0,50 à 0,30, en même temps que les débits azotés, de l'ordre de 1 gr. 0,65, 0,30 se relevaient brusquement à 2,10 pour rester en plateau entre 2 gr. et 1,60. N'y a-t-il pas lieu de se demander si à doses faibles la guanidine n'a pas un pouvoir diurétique ? Sa parenté chimique (la Théobromine appartient au même groupe) donnerait quelque vraisemblance à cette interprétation. Ce même phénomène n'est pas sensible pour le sujet 49 soumis lui d'emblée à une dose double de toxique.

Voici le détail des éliminations journalières :

TABLEAU 11.

Date	Diurèse	Concentration	Débit
15	300	3,25	0,97
16	200	3,5	0,70
17	160	3,33	0,62
18	65	5,10	0,33
19	76	13	0,98
20	260	8	2,08
21	300	6,5	1,95
22	260	7	1,82
23	325	5	1,62
24	450		2,02
25	350	6,5	2,27
26	350	5,5	1,92
27	320	6,5	2,08
28	310	5,5	1,70
29	100	13	1,30
30	60	21	1,26
1	40	20,5	0,82
2	50	23	1,15
3	450	4,5	2,02
4	400	4	1,60
5	425	3	1,27
6	250	3	0,75
7			0,21
8	210	16	3,36
9	230	11	2,53
10	350	5,5	1,92

OBSERVATION 48 : L'observation ici a été poursuivie pendant un mois entier. L'animal était un lapin blanc du poids de 5212. Au bout de 17 jours d'expérience, le poids malgré quelques oscillations s'était maintenu au taux de 5,005, l'amaigrissement ne dépassant donc pas 237 gr. environ.

Le 3, au cours d'une tentative de ponction lombaire, l'animal subit un traumatisme médullaire qui entraîna une paraplégie légère, l'alimentation restant sensiblement correcte. A partir de cette date, l'amaigrissement s'intensifie, et le poids, à la mort, c'est-à-dire 12 jours après est de 4,595, ce qui répond à une perte de 617 grammes au total. Cette accentuation brutale est très probablement imputable au syndrome neurologique. La dose totale de toxique est de 108 centigrammes par voie intramusculaire. En fin d'évolution l'animal reçut deux injections de 3 milligrammes 1/2 par ponction sous-occipitale. La survie, ayant été suffisamment prolongée, l'effet sur le métabolisme azoté en fut constatable.

(Voir graphique ci-contre).

Comme pour l'observation précédente, nous envisageons successivement :

1) LA VALEUR ABSOLUE DE L'AZOTÉMIE. — Là encore l'azotémie reste au-dessous de sa valeur initiale pendant toute la durée de l'observation. *On peut affirmer qu'il n'y eut pas d'hyperazotémie.*

2) VALEUR ABSOLUE DE L'AZOTURIE. — L'azoturie moyenne est de 1,30. Ce chiffre est extrêmement voisin de celui relevé dans les autres observations : 49 = 1,11; 47 = 1,50, et justifie les mêmes commentaires. *S'il y a azoturie, elle est très légère.* La flèche d'azoturie constatée le 11, s'explique facilement par l'intervention pratiquée le 10. L'injection (de 3 milligrammes) sous-occipitales a été tolérée par le sujet d'un poids particulièrement élevé. Elle a entraîné, comme

dans les Observations rapportées dans la deuxième partie de ce travail, une azoturie importante.

3) VALEUR RELATIVE DE L'AZOTURIE. — Nous retrouvons dans cette observation les mêmes phénomènes que dans les observations 47 et 49 :

a) Après 3 jours d'intoxication guanidique maxima (12 centigrammes par jour), le débit azoté tombe à 0,65, 0,85, 0,37 les 29, 30 et 1^{er}. Anurie totale le 2. La désintoxication effectuée le 1^{er} et le 2^e jours où l'animal ne reçoit pas d'injection porte ses effets. Le 3, débit 2 gr. mais ce jour même, l'on pratique une nouvelle injection de 12 centigrammes. Le 4, anurie totale. Le 5, l'azoturie revient à la normale. L'anurie du 6 devient par contre inexplicable.

L'azotémie réagit aux modifications de la diurèse : de 0,25 le 27 (phase d'intoxication commençante) elle passe à 0,40 le 30.

Le 3, elle est à nouveau à 0,29, mais ce jour-là l'élimination était de 2 gr. Il nous semble que le 2 la poussée azotémique a dû continuer à s'accroître, et que la décharge de la journée du 2 au 3 ne nous a permis que de saisir une azotémie déjà descendante.

Comme le démontre le détail de l'Observation, là encore le trouble porte avant tout sur la diurèse, les concentrations sont les plus élevées que nous ayons enregistrées dans ce type d'Observation.

b) Dans les deux premiers jours de l'expérience, l'azotémie passe de 0,60 le 16 à 0,30 le 18. Peut-être malgré la faiblesse du débit pourrait-on là encore parler d'action diurétique.

Voici le détail de cette observation :

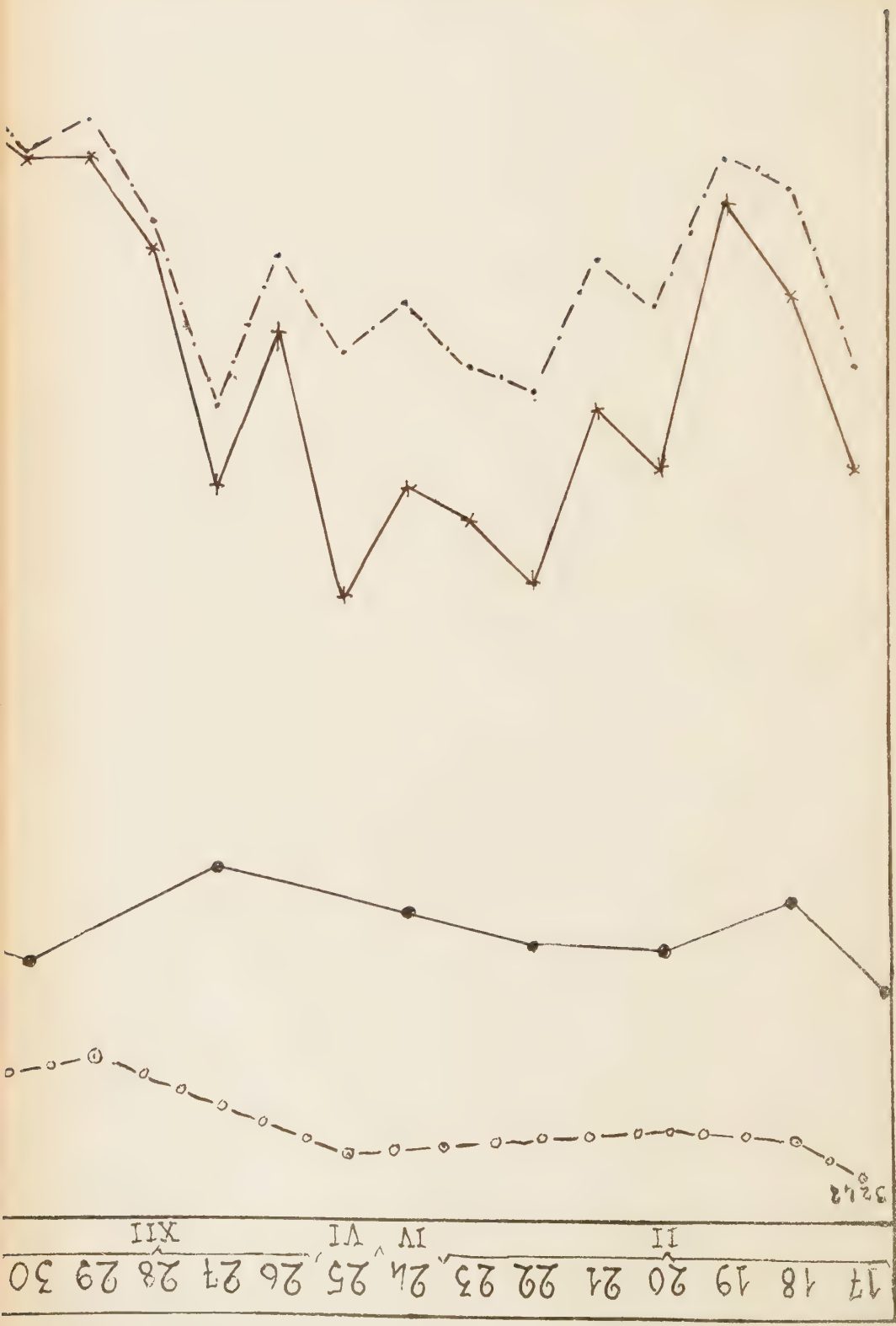


TABLEAU 12.

Date	Diurèse	Concentration	Débit
17	250	9,30	2,32
18	140	8	1,12
19	80	11,5	0,92
20	250	7,5	1,87
21	210	7,5	1,57
22	320	7,5	2,40
23	280	8	2,24
24	260	8	1,84
25	330	6,5	2,14
26	160	9,5	1,52
27	260	9,5	2,40
28	110	13	1,30
29	50	13	0,65
30	50	17	0,85
1	20	18	0,37
2	0		
3	250	8	2
4	0		
5	260	9,5	2,47
6	0		
7			0,44
8	100	8,5	0,85
9	25	7	0,17
10	100	30	0,30
11	310	4,5	4,49
12	360	7,5	2,70
13	330	5	1,65
14	75	11	0,93
15	33	4,5	0,14

CONCLUSION

Ces quelques observations nous ont semblé indispensables dans le but de préciser l'action de la guanidine administrée à dose massive dans l'économie générale :

A) *Le chlorhydrate de guanidine, par la voie intramusculaire ne détermine pas d'accélération extrêmement nette du métabolisme azoté;*

l'azotémie reste voisine de la normale.

l'azoturie est à peine augmentée.

Par contre il semble que ce composé organique ait suivant la dose injectée ou une action freinatrice ou une action accélératrice de l'élimination.

B) *Cette étude du métabolisme azoté dans l'intoxication guanidinique par voie intramusculaire a la valeur d'une contre-expérience et fait mieux ressortir les transformations profondes du bilan azoturique, déclanchées par l'Administration intra-rachidienne.*

B) Injections sous-occipitales.

Les injections sous-occipitales, dont les modalités précises furent exposées plus haut, ont, rappelons-le, de multiples avantages, dans le cas précis qui nous occupe :

Créer des lésions cérébrales diffuses en atteignant aussi peu que possible la totalité de l'organisme.

Ces lésions cérébrales sont très voisines, sinon identiques à celles qu'entraînent les injections intramusculaires.

Par ailleurs, et c'est là une circonstance vraiment intéressante, elles sont produites par des quantités de toxiques, presque infinitésimales par rapport à celles qu'exige la technique intramusculaire :

D'où l'absence d'apport azoté supplémentaire, la pureté du trouble, clinique comme biologique, puisque le poison, apporté en infime quantité, est placé directement au contact du seul organe à léser.

La seule difficulté présentée par ce procédé, réside dans la facilité avec laquelle apparaissent les accidents mortels :

Les uns état de choc, polypnée passagère, frisson semblent en rapport avec une faute de technique opératoire, et peuvent être évités grâce à l'observance minutieuse des conditions expérimentales accessoires de vitesse de l'injection, de température du liquide. En tout état de cause, ils sont ou passagers et ne peuvent influencer sur l'élimination azotée ou immédiatement mortels.

Les autres sont en fonction de la quantité de toxique injecté. Aucun de nos animaux, quel que soit son poids, n'a pu supporter une dose de 2 milligrammes de chlorhydrate de guanidine, sans mourir dans les heures qui suivent.

En général, une dose de 1/2 à 1 milligramme, dans 1 centimètre cube d'eau distillée, est tolérée sans accident mortel. Mais encore faut-il tenir compte des susceptibilités individuelles (terme à dessein vague, par lequel nous voulons désigner la réaction variable de nos animaux), et aussi du nombre des injections.

Plus les injections ont été répétées, plus l'on risque de déterminer, avec peu de toxique, un état convulsif.

Cet état convulsif, lorsqu'il se produit, peut rendre difficile l'estimation du bilan azoté : en effet l'ensemble des convulsions toniques et cloniques entraîne un effort musculaire se traduisant par une exagération des dépenses.

Dans les observations présentées dans ce travail, l'on s'est efforcé d'obvier à cette cause d'erreur, soit en interprétant les cas où la crise convulsive fut trop intense, soit en la signalant dans l'histoire clinique.

L'estimation du régime a également été conduite avec un soin extrême.

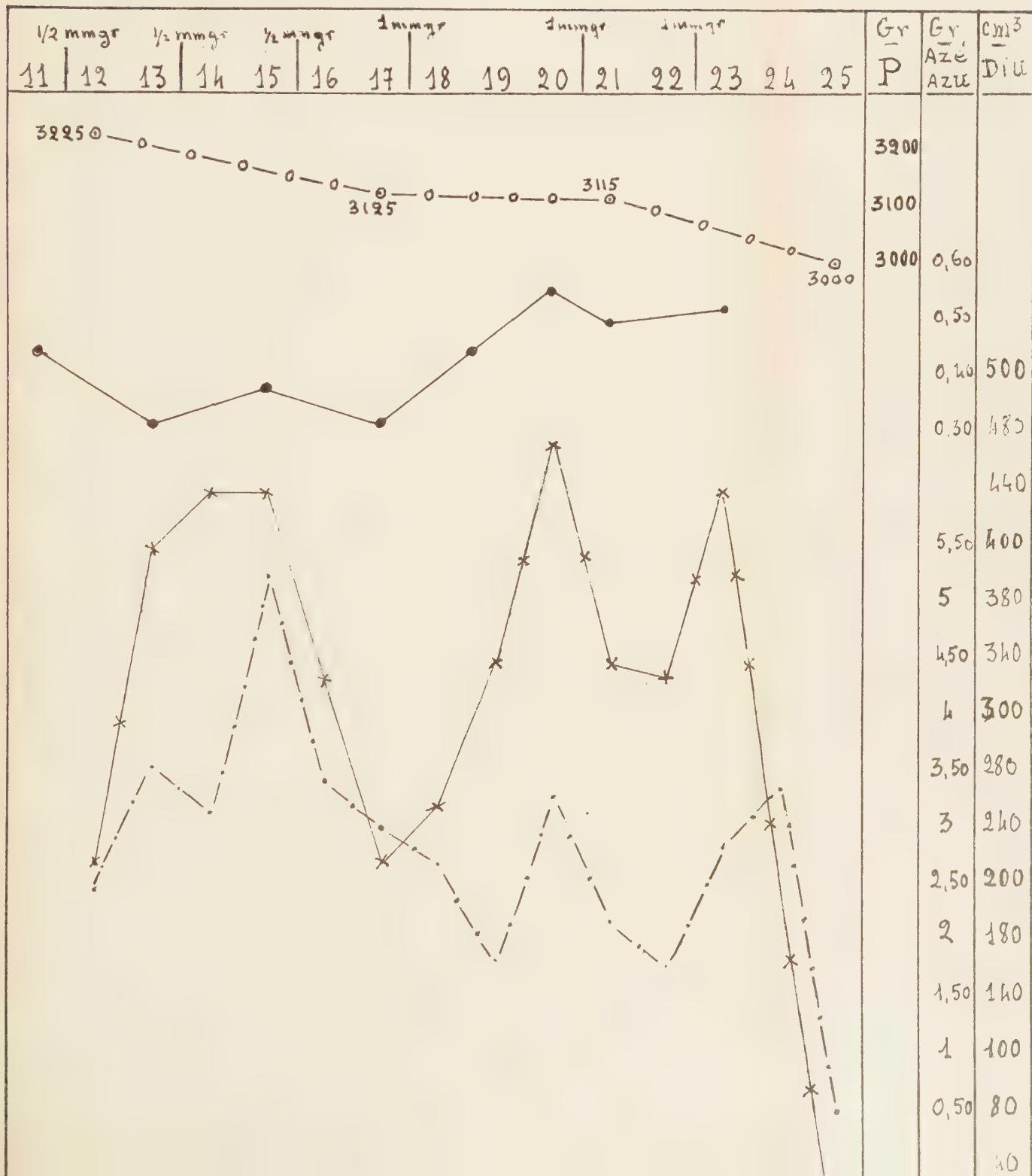
Les deux types de régime, déjà précisés, ont été utilisés dans deux groupes d'observations : — Au 1^{er} groupe, appartiennent 4 observations d'animaux soumis au régime aqueux; — au 2^e groupe, 6 observations d'animaux nourris au son.

1^{er} groupe : Lapins soumis au régime aqueux.

OBSERVATION 52 : la durée de l'expérience fut ici de 11 jours; le comportement de l'animal reste en tout point satisfaisant jusqu'au 25 décembre; ce jour-là une injection de 1 mgr. de toxique dans un centimètre cube d'H²O devait

Diurèse (Diu) ————
Azoturie (Azu) ————

Azotémie (Azé) ————
Poids (P) ————



entraîner la mort après une tolérance parfaite de quelques instants. Un formolage in situ fut immédiatement pratiqué, et le lendemain, l'encéphale prélevé dans son ensemble était placé dans le liquide fixateur.

Des coupes microscopiques y ont été pratiquées.

La dose totale de toxique injecté fut de 4 mmgr. 1/2 en 6 injections séparées par un jour de repos : l'animal reçut d'abord 1/2 milligramme tous les deux jours (trois premières injections), puis 1 milligramme (trois suivantes). La solution de chlorhydrate de guanidine fut toujours au titre de 1/1000.

On trouvera à la page suivante le graphique représentatif de l'observation :

Les injections y sont figurées au-dessus des chiffres exprimant la date, et entre elles — en réalité l'intervention fut pratiquée au jour exprimée par le chiffre le plus bas.

Nous avons voulu par cette figuration anormale, ainsi exprimer le fait que l'injection ne pouvait réagir que sur les éliminations enregistrées le lendemain.

Pour ce qui est de la légende des courbes, elle est la même que dans les observations précédentes.

L'étude plus précise de cette observation nous permet de saisir des différences essentielles d'avec le groupe précédent :

1) L'AZOTÉMIE, EN VALEUR ABSOLUE, subit des variations très légères, autour de 0,45, chiffre de départ; le chiffre le plus bas atteint est de 0,32 et le maximum de 0,55.

Considérée en elle-même, elle n'est donc que très légèrement modifiée. L'on peut dire qu'il y a en particulier vers la fin de l'expérience une tendance très modérée à l'hyperazotémie.

2) L'AZOTURIE PAR CONTRE EST VRAIMENT ICI EXCEPTIONNELLEMENT ÉLEVÉE : *sa moyenne journalière est en effet de 3 gr. 30 environ pendant la période d'expérimentation véritable du 12 au 24. Ainsi par voie intra-rachidienne, une*

quantité infinitésimale de chlorhydrate de guanidine est susceptible d'entraîner une décharge azotée excessivement importante, alors qu'une quantité massive du même produit injecté par voie intramusculaire ne modifie qu'à peine le bilan azoté.

3) L'AMAIGRISSEMENT reste très modéré : 14 jours d'expérimentation n'ont provoqué qu'une chute de 225 grammes. Mais ici la courbe est toujours descendante. A aucun moment ne peuvent être sensibles ces relèvements importants, marqués dans les intoxications intramusculaires.

4) VALEUR RELATIVE DE L'AZOTÉMIE : azotémie et azoturie dans cette observation évoluent parallèlement : A une flèche azoturique correspond un ressaut azotémique d'autant moins ample, certes, que la décharge azoturique est plus accentuée. Ce parallélisme des deux courbes se maintient malgré l'abondance des diurèses et la hauteur des concentrations.

En voici des exemples :

TABLEAU 13.

Date	Azotémie	Azoturie
13	0,32	3,60
15	0,38	5,28
17	0,32	3,08
20	0,55	3

Voici le détail de l'évolution azotémique pendant cette observation.

TABLEAU 14.

Date	Diurèse	Concentration	Azoturie
12	220	11,5	2,53
13	400	9	3,60
14	440	8	3,20
15	440	12	5,28
16	330	10,5	3,46

Date	Diurèse	Concentration	Azoturie
17	220	14	3,08
18	260	10,5	2,73
19	340	5,5	1,87
20	475	7	3,32
21	340	6,5	2,21
22	330	5,5	1,81
23	440	6,5	2,86
24	210	16	3,36
25			0,53

OBSERVATION 53 : Cette observation est assez courte et n'a duré que 7 jours; après chaque injection de 1 milligramme de toxique, l'animal présente des phénomènes de choc consistant en attitude de fatigue, tremblement, frémissements, parfois même ébauche de mouvements convulsifs, surtout de type tonique;

L'alimentation est un peu perturbée;

Enfin, il faut signaler l'anurie qui succède régulièrement pendant 24 heures à chaque injection.

La dose totale de toxique injectée au lapin 53 fut de 3 milligrammes en 3 injections. Ce chiffre pourrait paraître un peu élevé, mais l'animal étant du poids de 1 kilogrammes environ, la dose était en réalité inférieure à celle que supportait si aisément le lapin 52 au cours des trois dernières interventions. Par ailleurs l'animal étant parfaitement docile n'a jamais reçu de traumatisme bulbaire, comme l'a d'ailleurs démontré l'autopsie effectuée le lendemain de la mort survenue au cours d'une 4^e et dernière injection; aussi est-ce pour des cas de ce genre que nous avons parlé de « susceptibilité individuelle », faute de mieux.

Les détails de cette observation sont figurés au graphique ci-contre.

1) L'AZOTÉMIE est progressivement croissante et passe de 0,52 à 0,70, du 13 au 17 pendant la 1^{re} partie de l'ob-

servation; puis, elle reste étale, avec cependant une légère tendance à la diminution : 17 au 20. *Il y a ici hyperazotémie très nette.*

2) L'AZOTURIE : malgré les phases d'anurie consécutives aux injections, l'azoturie moyenne se maintient à 2,95, chiffre énorme par rapport à celui obtenu au cours des intoxications intramusculaires : il y a donc ici *Hyperazoturie d'ensemble, ainsi qu'hyperazotémie.*

Les flèches d'azoturie sont également excessivement marquées : 7 gr. le 17, 8 gr. 58 le 20; évidemment elles succèdent à une anurie, ce qui diminue d'ailleurs leur valeur.

3) L'amaigrissement est ici extrêmement marqué : d'une valeur de 600 gr., il s'accroît sans arrêt, l'animal perdant 150 gr. pendant les 4 premiers jours — et 450 gr. dans les 4 derniers.

Peut-être est-il uniquement en rapport avec la sous-alimentation légère que nous avons observée, et explique-t-il les modifications du bilan azoté ?

Nous ne le croyons pas, non seulement parce qu'une tendance à l'amaigrissement est notée dans toutes nos observations, alors que rien dans l'alimentation ne pouvait le justifier, mais aussi dans le cas particulier :

1) Parce que la diurèse moyenne gardant une valeur de 100 grammes par jour et l'animal n'ayant à sa disposition que l'eau de composition des aliments, la diminution ne devait pas être extrêmement importante.

2) Parce que l'azotémie reste étale du 15 au 20, période d'amaigrissement maxima, alors qu'elle eut dû s'accroître, l'animal mobilisant à cette période ses réserves azotées.

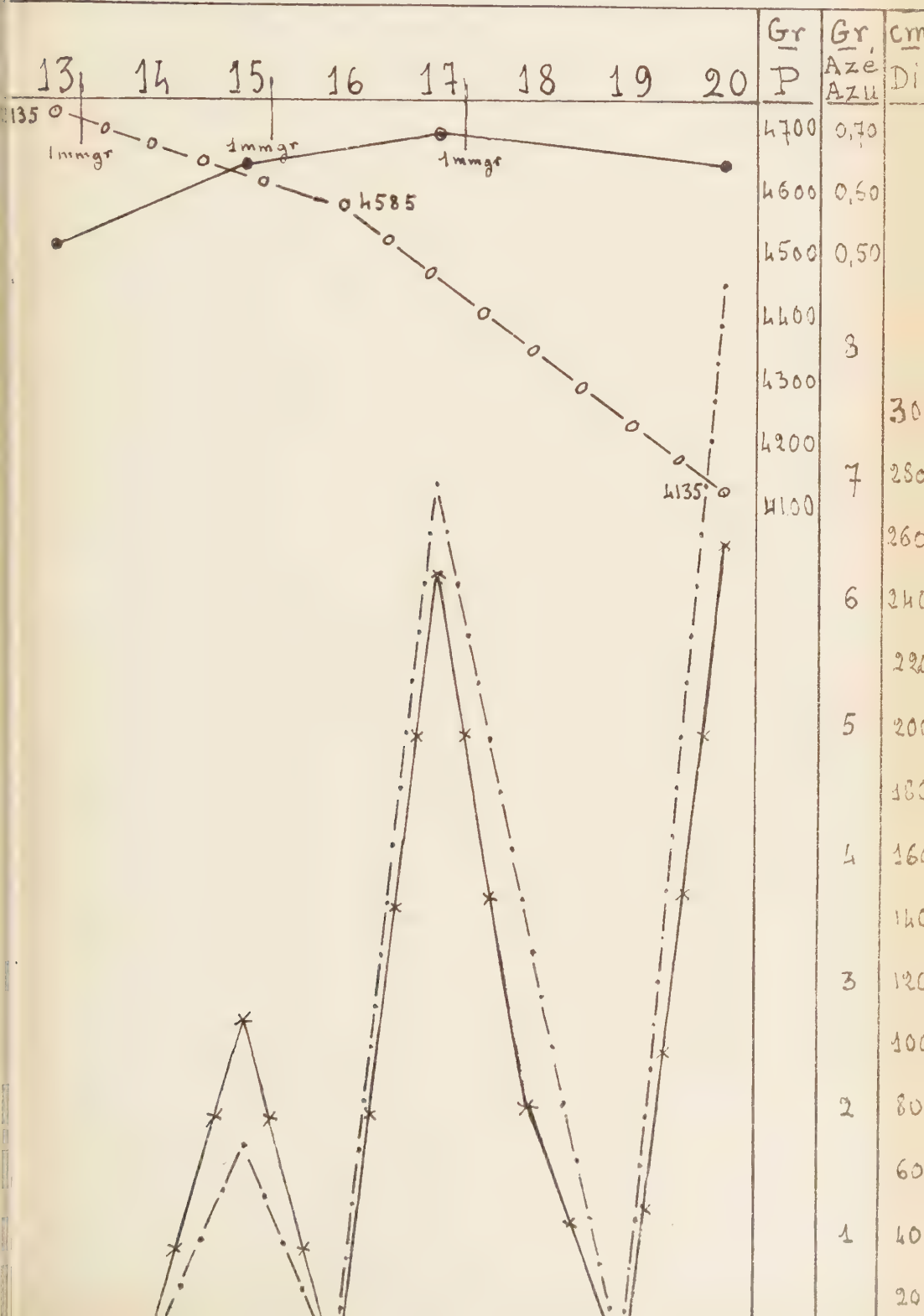
Tout au contraire les modifications de l'urée sanguine sont contemporaines d'une phase d'amaigrissement léger. 140 gr. en 4 jours.

Voici le détail des diurèses :

Observation 33

Diurèse (Div) — x — x — x — x —
 Azoturie (Azu) — . — . — . — . —

Azotémie (Azé) — • — • — • — • —
 Poids (P) — o — o — o — o — o —



TAPLEAU 15.

Date	Diurèse	Concentration	Débit
14	0		
15	110	16	1,76
16	0		
17	250	28	7
18	82	40,5	3,32
19	0		
20	260	33	8,58

OBSERVATION 54 : Cette observation ne soulève pas les mêmes difficultés d'interprétation que la précédente :

L'animal à chaque injection présente, malgré toutes les précautions prises, un choc assez intense nécessitant parfois la respiration artificielle, mais ne durant jamais plus de 2 à 3 minutes;

L'alimentation est jusqu'à la fin restée intégralement satisfaisante;

La dose de toxique fut de 2 milligrammes 1/2, en 3 injections : la 1^{re} étant de 1/2 milligramme, les 2 autres de 1 milligramme;

La mort se produisit au cours d'une 4^e injection.

Graphique de cette observation (voir ci-contre).

Les variations de l'*azotémie* sont de peu d'amplitude, pendant les premiers jours de l'observation. Tout au plus note-t-on une tendance progressive à l'hyperazotémie. Vers la fin de l'expérience : passage de 0,50 à 0,40 au 4^e jour; brusquement en 2 jours l'azotémie augmente de 0,25 par rapport à son taux le plus bas, de 15 centigrammes par rapport à sa valeur de départ; — cette hyperazotémie terminale coïncide d'ailleurs avec un fléchissement de l'azoturie.

L'AZOTURIE là encore est élevée : 1,87 par jour, de moyenne. Le chiffre est inférieur à celui de nos deux premières observations, mais il reste encore bien supérieur à ceux que l'on constate au cours d'une azoturie par intoxication massive (injections intramusculaires).

L'AMAIGRISSEMENT reste modéré, mais notable : 275 gr. en 5 jours : il est ici, à coup sûr, indépendant d'un trouble de la nutrition.

TABLEAU 16.

Date	Diurèse	Concentration	Débit
14	50	10,5	0,52
15	280	10,5	3,50
16	415	4,5	1,86
17	116	15	1,65
18	410	15	2,05
19	150	11	1,65
20	115	10	1,87

OBSERVATION 50 : Nous ne donnons qu'en faisant toute réserve l'observation du lapin n° 50. Chez cet animal nous nous sommes efforcés d'obtenir par voie lombaire l'introduction de la guanidine. La première des injections fut de 2 milligrammes de sel de guanidine; elle ne fut pratiquée qu'après extraction de 1 centicube environ du liquide céphalo-rachidien et a par conséquent pleinement atteint son but. Malheureusement une parésie assez persistante des membres postérieurs signalait la blessure du nerf. L'animal s'améliora notablement dans les jours qui suivirent. Le 8 et le 10, deux nouvelles injections furent tentées par le même procédé. Mais à partir du 8 et sous l'effet de la 3^e injection l'animal présente une recrudescence de la paraplégie. Son alimentation devient franchement mauvaise.

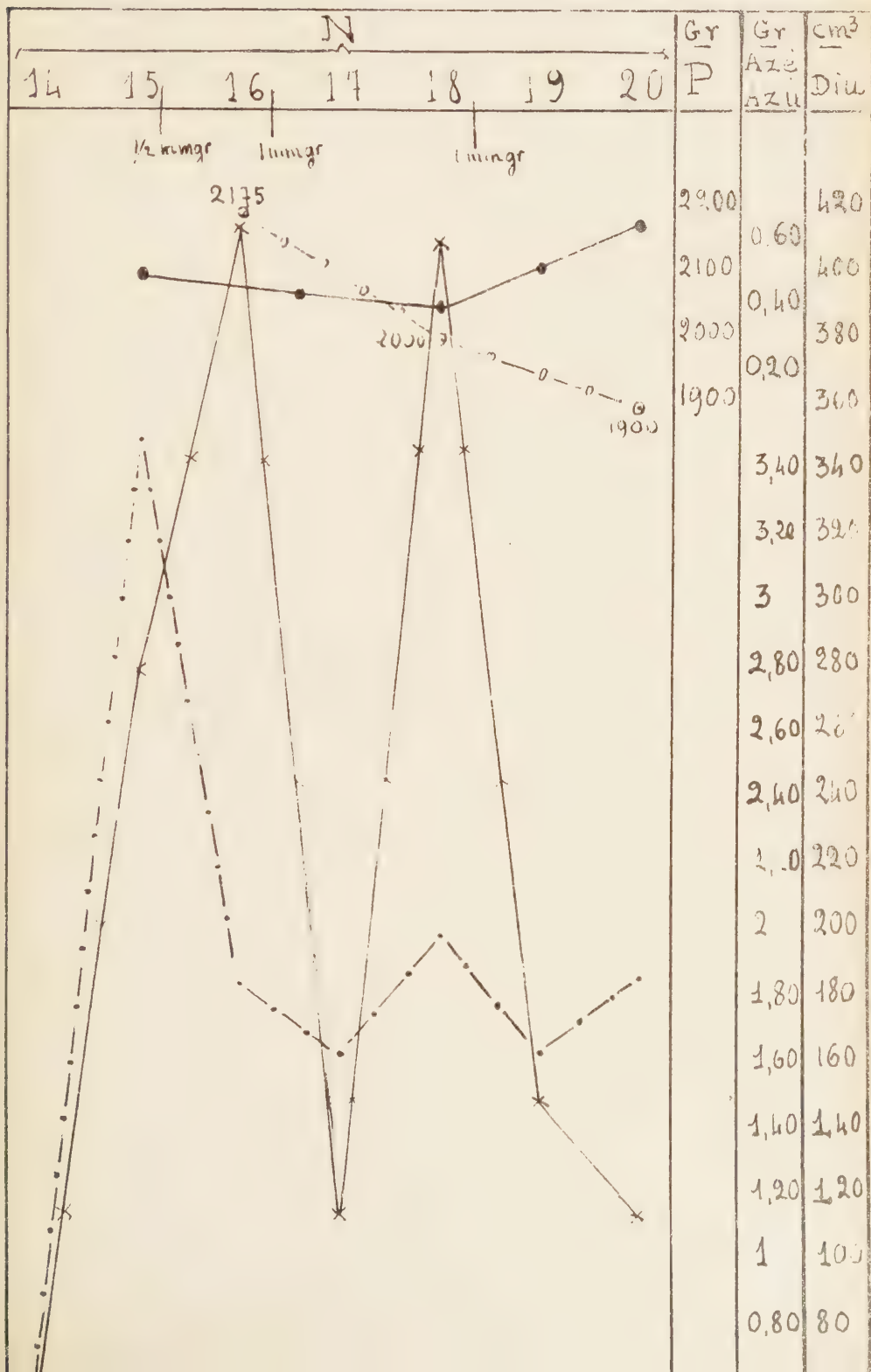
Graphique du N° 50, voir ci-contre.

1° VARIATIONS DE L'AZOTÉMIE : comme dans les observations n° 52 et n° 54 l'on constate un abaissement de l'azotémie : 0,65, 0,50 pendant la 1^{re} phase de l'observation, puis l'azotémie reste étale à 0,50 du 6 au 9, enfin elle se relève brusquement de 0,50 à 1 gr. du 9 au 12. Il est vrai que pendant ces 3 derniers jours, la nutrition était vraiment

Observation 54

Diuresis (Diü) ————
Azoturie (Azu) ————

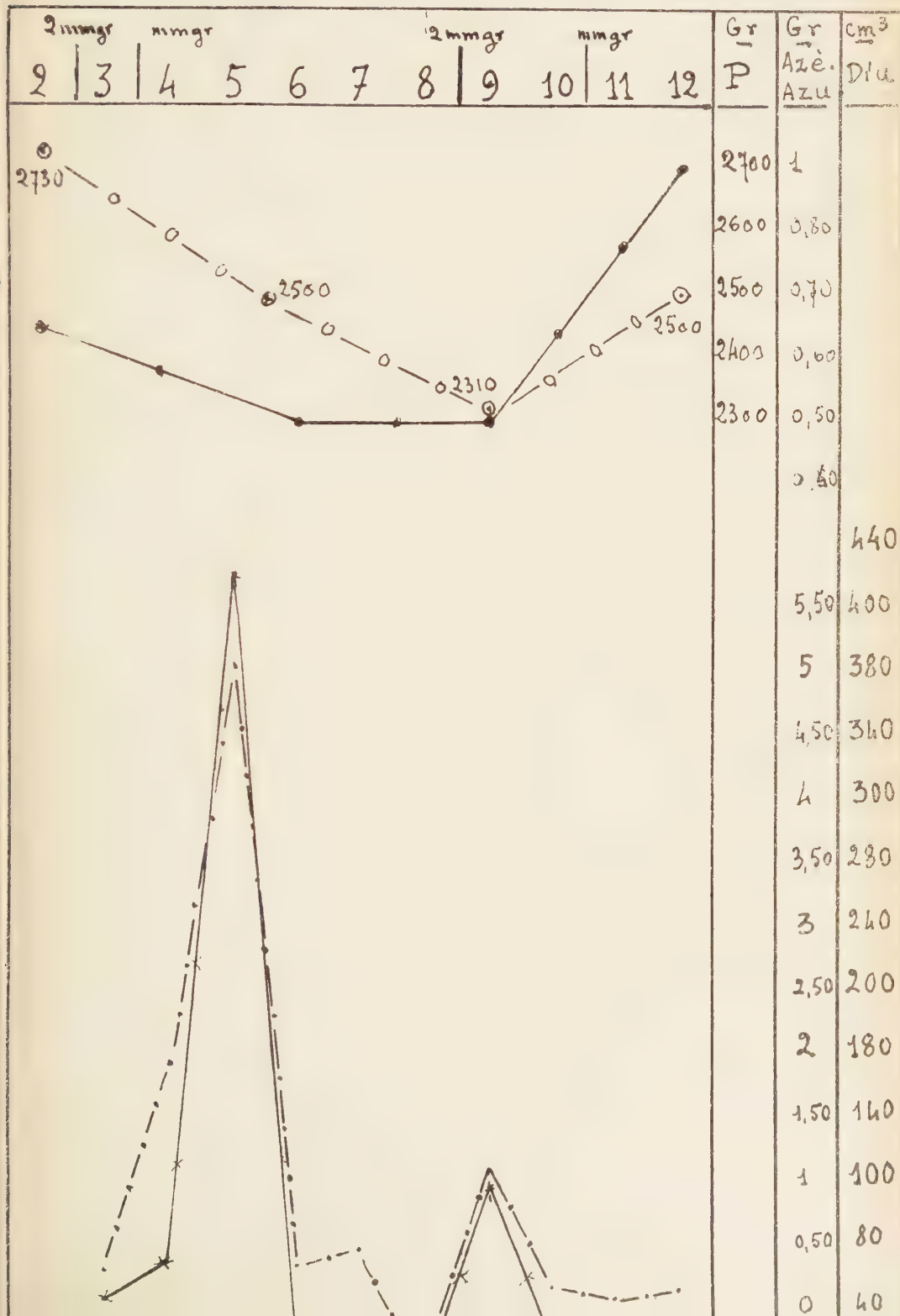
Azotémie (Azè) ————
Poids (P) ————



Observation 50

Diurèse (Diu) x x x
Azoturie (Azu)

Azotémie (Aze)
Poids (P) o o o o



défectueuse, et qu'il est difficile d'interpréter correctement la poussée azotémique terminale.

2° L'AZOTURIE MOYENNE n'est que d'1,09. Ce chiffre restreint s'explique par l'anurie contemporaine de l'inanition : anurie sans doute apparente. Rétention d'urine de nature paraplégique plutôt, en effet l'augmentation apparente du poids de l'animal pendant cette dernière période, 2310 à 2500, ne peut guère avoir d'autre cause.

Si admettant cette explication, l'on calcule le débit azoté moyen du 3 au 7 inclus, soit pendant les 5 premiers jours l'on trouve le chiffre de 1,63 *qui exprime une azoturie élevée*. Le surlendemain de la 2^e injection, il faut noter une flèche d'azotémie à 5,10, alors que le débit de la veille avait été déjà élevé : 1,80.

3° L'AMAIGRISSEMENT est important : 230 grammes les cinq premiers jours, 120 les 8 premiers. Par la suite le poids subit une amélioration paradoxale.

Détails de l'Observation :

TABLEAU 17.

Date	Diurèse	Concentration	Débit
3	50	7	0,35
4	75	25	1,87
5	425	12	5,10
6	30	12,5	0,37
7			0,50
8		0	
9	100	10	
10		0	
11		0	
12		0	

CONCLUSION

Sans vouloir ici anticiper sur les conclusions d'ensemble l'on peut remarquer :

1) que l'effet toxique guanidinique est bien supérieur par voie intra-rachidienne et que quelques milligrammes sont suffisants pour tuer un animal;

2) mais que surtout l'accélération du métabolisme azoté devient immédiatement très sensible;

Hyperazoturie extrêmement importante et

Hyperazotémie plus ou moins marquée et inversement proportionnelle au débit azoté accompagnent dans la totalité des cas l'injection du toxique :

L'absence de réaction analogue, dans l'intoxication par voie intramusculaire, nous permet d'incriminer directement la lésion nerveuse diffuse dans la Pathogénie de cette décharge uréique.

2^e groupe : Lapins soumis au régime : son et betteraves.

La caractéristique de ce régime est, rappelons-le, d'avoir une teneur en eau bien inférieure à celle du Régime précédent, les Diurèses moyennes chez des lapins, laissés au repos, sont dans ce cas bien inférieures à celles que nous avons notées dans les observations précédentes; et, par voie de conséquence, les concentrations bien plus fortes.

Aussi devant l'afflux azoté, produit par l'intoxication guanidinique, les animaux, présentés dans ce groupe, vont réagir d'une façon bien différente de celle que nous avons constatée. — Ici CE NE SERONT PLUS DES AZOTURIES MASSIVES QUI TÉMOIGNERONT DE L'ACTION TOXIQUE, MAIS DES AZOTURIES MOYENNES ACCOMPAGNÉES D'AZOTÉMIES TRÈS RAPIDEMENT ASCENDANTES :

La raison de cette différence de comportement est, bien entendu, très facile à concevoir : Disposant d'un débit aqueux minime, les animaux de ce deuxième groupe, ne peuvent satisfaire aux besoins de l'élimination quelle que soit la concentration de l'urée dans les urines. « Il est plus facile d'obtenir un débit azoté suffisant, en disposant d'un débit aqueux considérable et d'une concentration faible, qu'en ayant un débit aqueux faible et une concentration considérable ».

Par ailleurs, ces animaux, dans les conditions de l'expérience, se trouvent en état d'oligurie relative puisque

leur urée sanguine monte sans répit. La concentration de l'urée dans l'urine, dans de telles circonstances de travail rénal, ne nous semble pas avoir toujours la valeur qu'elle atteindrait chez un lapin nourri aux fourrages, et dont la diurèse serait passagèrement abaissée. Il semble, au contraire, que la nécessité où sont les animaux de vivre avec une faible diurèse, depuis un certain temps avant le début de l'expérience, entraîne une certaine faiblesse de concentration rénale, tout comme les chiens d'Ambard soumis longtemps à un régime hypercarné. *Ce fléchissement léger de l'activité rénale* intervient sans doute dans la précocité de l'azotémie; mais cet état de rétention sanguine toujours constant et sans fléchissement, entraîne ici d'autres conséquences, qui, nuancées dans leur expression, ne nous semblent pas moins de nature à éclairer la pathogénie des accidents cliniques, en particulier de l'amaigrissement.

L'AMAIGRISSEMENT D'UNE FAÇON GÉNÉRALE NOUS A SEMBLÉ PLUS PRÉCOCEMENT RAPIDE *que dans les observations du 1^{er} groupe, de même que* LA RÉTENTION AZOTÉE ÉTAIT A LA FOIS PLUS MARQUÉE ET PLUS CONSTANTE.

Aussi voulant serrer le problème de plus près, nous avons pesé nos animaux tous les 2 jours, à la même heure, avant que leur soit distribuée la nourriture quotidienne.

Les doses de toxique employées dans ce deuxième type d'expérience n'ont jamais dépassé la quantité de 1 milligramme par injection.

Les accidents ont été plus fréquents, et bien des animaux n'ont pas pu supporter plus de 2 à 3 injections, comme si cet état de diurèse insuffisante diminuait la résistance de l'animal :

Azoturie plus faible, compensée par une azotémie massive et rapide;

Amaigrissement plus considérable, fragilité peut-être plus marquée, telles sont les caractéristiques propres au II^e groupe d'animaux soumis à l'intoxication *guanidinique*.

OBSERVATION 61 : La durée de cette observation n'est que de 9 jours, et pourtant elle est l'une des plus longues de cette catégorie.

La quantité globale de toxique est de 3 milligrammes $1/2$, répartie en 4 injections dont la 1^{re} seule avait une valeur de $1/2$ milligramme, et les 3 autres 1 milligramme.

L'animal n'a pas réagi, cliniquement parlant, à la 1^{re} injection; par contre dès la 2^e il prend après quelques minutes « d'intervalle libre » une attitude de fatigue : corps aplati contre le sol, membres flasques en demi-flexion, tête au sol entre les pattes, respiration un peu accélérée. A aucun moment les réflexes cornéens n'ont été abolis, ni la moindre ébauche de coma n'a été constatée. (Voir graphique).

Ces phénomènes cliniques se reproduisirent à la 3^e injection. A la 4^e s'installa un syndrome moteur fait de contractures toniques et de convulsions cloniques. Sa durée fut plus longue, mais l'animal se remit parfaitement en 2 à 3 heures. Dans les 2 jours qui précédèrent la mort, la nutrition par contre devint franchement insuffisante. Aussi le 8 pratiqua-t-on une injection sous-cutanée de 250 grammes de sérum salé isotonique.

1) VARIATIONS DE L'AZOTÉMIE : 2 prises de sang furent ici effectuées avant tout acte opératoire; elles montrèrent une azotémie stabilisée à 0,35.

Puis au fur et à mesure que se précipitait l'évolution, l'azotémie augmenta régulièrement : 0,40 le 5; 0,48 le 7; 1,15 le 8; 1,35 le 9, *jour de la mort*.

Cette augmentation progressive ne subit pas de défaillance.

2) VARIATIONS DE L'AZOTURIE : L'azoturie moyenne n'est pas ici très élevée : 0,84. Ce chiffre est même, à vrai dire,

voisin de la normale. Il montre l'importance de la diurèse dans le débit azoté. Il faut d'ailleurs tenir compte du fait que dans le calcul de cette azoturie moyenne, compte a été tenu de deux nyctémères (2 et 3) pendant lesquelles l'animal n'avait été soumis à aucune sorte d'intoxication.

Les azoturies journalières elles-mêmes ne montrent plus ces augmentations caractéristiques du 1^{er} groupe.

Il y a dans cette observation prédominance franche de l'aspect azotémique de la décharge azotée sur l'aspect azoturique et pourtant les concentrations sont très élevées comme le montre le détail du tableau de l'observation.

TABLEAU 18.

Date	Diurèse	Concentration	Débit
2	120	6	0,72
3	105	7	0,80
4	85	8	0,86
5	25	11,5	0,28
6	38	21,5	0,86
7	75	14,5	1,12
8	ANURIE		
9		18	1,26

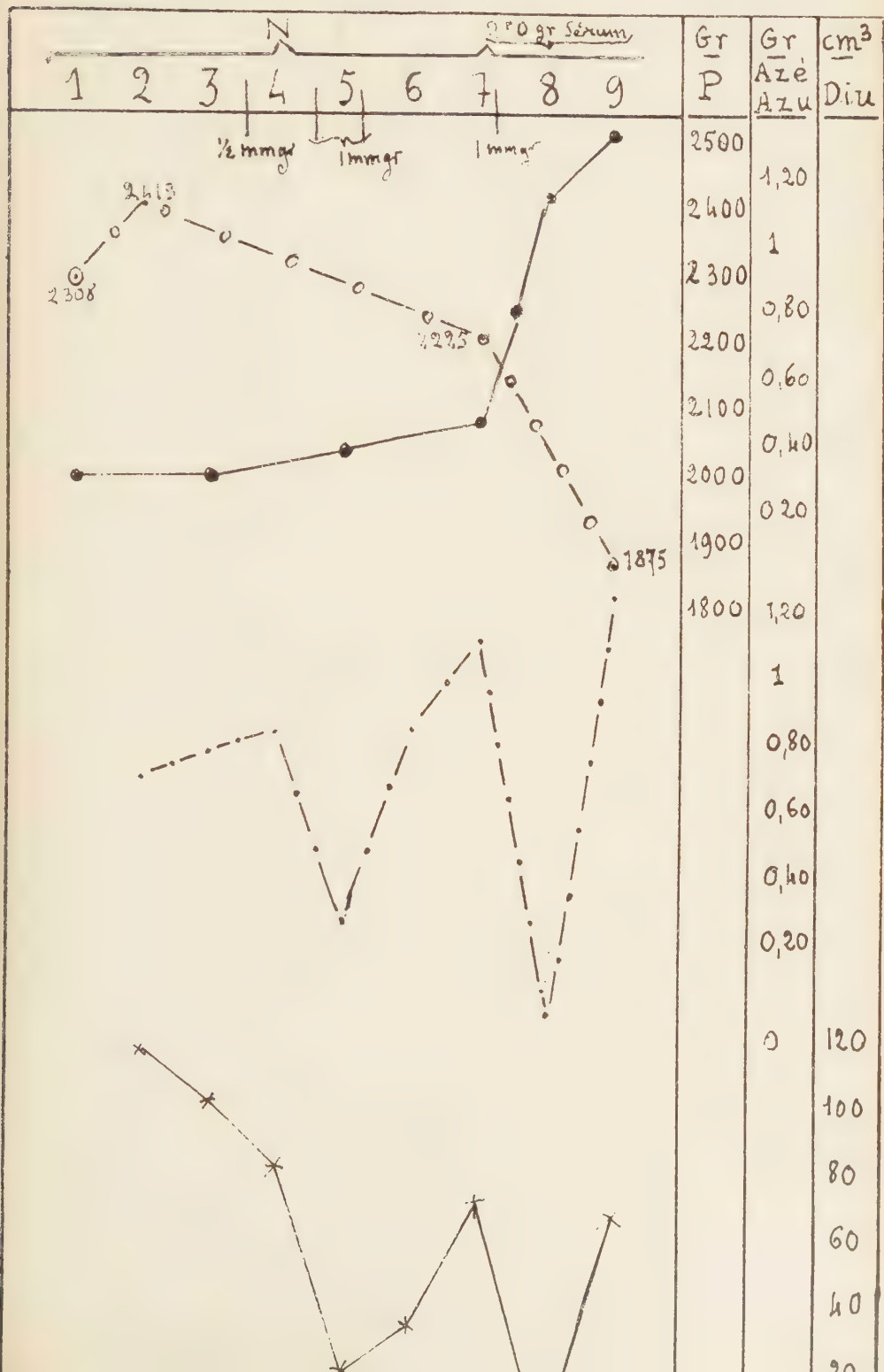
3) L'AMAIGRISSEMENT EST ICI MARQUÉ : 538 grammes en 8 jours. Cependant son évolution est loin d'être progressive : 188 grammes pendant les 4 premiers jours; 350 pendant les 2 derniers.

La coexistence de cette accélération de l'amaigrissement et d'une phase de dénutrition est d'une interprétation difficile. Pourtant étant donné l'enseignement des autres observations de cette catégorie, nous croyons pouvoir faire remarquer la coexistence d'une poussée azotémique extrêmement violente avec une chute très marquée du poids, et supposer que peut-être, la rétention uréique, loin d'être secondaire à cette accélération de l'amaigrissement en est la cause.

Observation 61

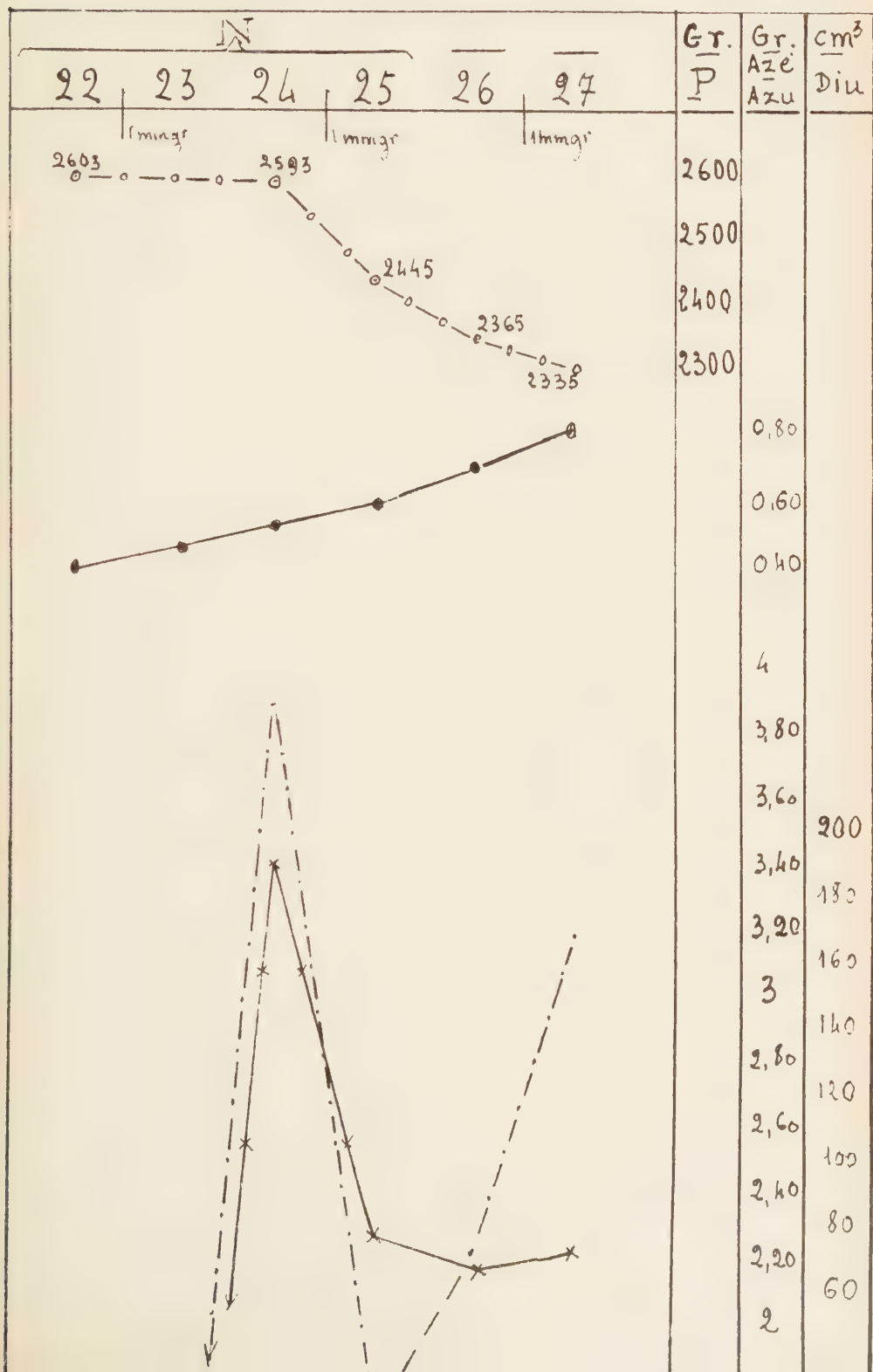
Diuresis (Diu) ———
 Azoturia (Azu)

Azotémie (Azé) ———
 Poids (P) ———



Diurese (Diu) — x — x — x —
Azoturie (AzU) —

Azotémie (Azè) — • — • — • — • —
Poids (P) — o — o — o — o —



OBSERVATION 68 : L'histoire clinique du lapin 68 semble avoir une importance de premier plan, en ce sens qu'elle présente diverses phases significatives. Aussi la rapportons-nous avec quelques détails. Cet animal reste en expérience du 22 au 28 février 1938. Il reçoit pendant cette période une quantité de toxique égale à 3 milligrammes et répartie en 3 injections d'un milligramme chacune. La première injection déclenche des phénomènes convulsifs à prédominance tétaniforme, de très longue durée : 4 h. au moins. Le coma est sans cesse imminent. La respiration artificielle est pratiquée à diverses reprises pour lutter contre l'arrêt respiratoire. La 2^e injection est pratiquée le 24 au soir; elle s'accompagne de phénomènes de choc léger, sans phénomènes convulsifs. Il est de même pour la 3^e, effectuée le 26 au soir : la nutrition de l'animal reste absolument satisfaisante pendant toute la durée de l'observation, sauf au dernier jour (voir graphique).

VARIATIONS DE L'AZOTÉMIE. — L'azotémie là encore est très progressivement croissante : 0,42 le 22; 0,55 le 24; 0,62 le 25; 0,80 le 27. L'augmentation est continue sans présenter l'accélération terminale enregistrée dans le cas n° 61. Du 22 au 25, en effet l'écart est de 20 centigrammes; du 25 au 28 de 0 gr. 18. Cette augmentation régulière, alors que le tableau clinique varie constamment, est assez significative :

1°) Du 22 au 24, l'azotémie ascensionne en 2 jours de 18 centigrammes. Or pendant cette période, malgré les dépenses motrices considérables de la crise convulsive, le poids oscille entre 2603 et 2593; c'est dire qu'il n'y a, à proprement parler, pas d'amaigrissement, *l'azotémie, dans nos expériences, ne paraît donc pas une conséquence directe de l'amaigrissement.*

2°) Peut-être est-elle liée aux phénomènes convulsifs, mais pendant une 2^e phase de l'observation l'administration du toxique n'a pas entraîné de modifications mo-

trices, et l'azotémie n'en a pas moins progressé de 7 centigrammes en moins de 24 heures. Il semble donc qu'il y ait *indépendance entre les phénomènes moteurs et l'azotémie*.

Par contre dans cette phase, malgré une nutrition strictement normale la perte de poids en 48 heures atteint 148 grammes; l'on ne peut parler ici en aucune façon de dénutrition.

Cette observation nous semble démontrer avec toute la rigueur souhaitable :

a) que l'amaigrissement que nous constatons dans nos expériences ne peut être attribué tout au moins dans sa totalité, à une inanition partielle;

b) *que l'azotémie commence sa hausse avant que la destruction tissulaire se soit même ébauchée;*

c) *qu'à partir du moment où cette rétention atteint une valeur suffisante, elle déclanche, à son tour, une fonte musculaire importante.*

La suite de l'évolution semble confirmer cette manière de voir qui s'appuie sur d'autres constatations analogues : le 25, l'azotémie est à 0.62; le 27. jour de la mort, à 0.80. Ecart de 18 centigrammes en 2 jours. En même temps nouvelle chute de poids de 80 grammes d'abord; de 30 grammes ensuite, alors que ne se produit plus d'ébauche convulsive, et que, la dénutrition ne devient vraiment évidente qu'au dernier jour de l'observation seulement.

VARIATION DE L'AZOTURIE. — L'azoturie moyenne est ici de 2 gr. 23; *il y a dans cette observation coexistence du phénomène azoturique et du phénomène azotémique.*

Certaines des flèches d'azoturie sont particulièrement importantes : la 1^{re} le 24 à 3,92, la seconde le 27 à 3,10, cette dernière succédant à une azoturie de 2 gr. 27.

Nous avons envisagé le détail des VARIATIONS DE POIDS A PROPOS DES PHASES ÉVOLUTIVES DE L'AZOTÉMIE.

TABLEAU 19.

Date	Diurèse	Concentration	Débit
23		ANURIE	
24	192	23 $\frac{0}{100}$	3,92
25	80	22	1,76
26	70	32,5	2,27
27	87	35,5	3,20

OBSERVATION 60 : L'observation 60 a une durée apparente de 7 jours; en réalité la première injection a été effectuée le 3 au soir, l'animal meurt le 7. Pendant ces 4 jours d'expérimentation effective, l'animal reçoit 3 milligrammes de toxique : la première dose étant d'un milligramme, la 2^e de 2 milligrammes. Cette dernière intervention entraîne un syndrome convulsif de longue durée. L'animal était encore en état de mal, lorsqu'il fut ramené au clapier; le lendemain trouvé mort il fut autopsié et c'est par des dosages sur le cadavre, que l'on put obtenir les deux derniers chiffres d'azotémie et d'azoturie, mais par contre le cadavre ne fut pas pesé, et le dernier poids constaté le fut sur un animal absolument sain et dont la nutrition n'avait jamais été troublée. (Voir graphique).

VARIATIONS DE L'AZOTÉMIE. — L'azotémie passe d'abord de 0,30 à 0,40 en 48 heures, en même temps que le poids tombe de 2750 gr. à 2631 gr., soit un amaigrissement de 119 gr., malgré une nutrition, répétons-le, strictement égale à elle-même, nutrition qui, à l'état normal suffisait aux besoins énergétiques de l'animal (le poids étant en légère augmentation).

A la phase terminale ascension extrêmement brutale de l'azotémie de 0,40 à 2 gr. (Prélèvement sur le cadavre).

Nous ne croyons pas qu'une telle flèche d'azotémie puisse simplement être le fait du syndrome convulsif : (ceci par comparaison avec la deuxième phase de l'observation 68) mais qu'il correspond à la *désintégration vrai-*

ment considérable de la substance nerveuse en rapport avec l'intoxication massive de 2 milligrammes de chlorhydrate de guanidine.

Nous apporterons d'ailleurs d'autres arguments pour justifier cette manière de voir.

VARIATIONS DE L'AZOTURIE. — L'azoturie moyenne reste très faible, seule, une petite flèche à 1,08 le lendemain de la première ponction sous-occipitale, peut-être signalée.

Cette flèche ne prend d'ailleurs sa signification qu'en regard de la faiblesse habituelle des éliminations, faiblesse qui explique peut-être la rapidité et l'importance de l'évolution azotémique.

Détail de l'observation :

TABEAU 20.

Date	Diurèse	Concentration	Débit
1	100	8	0,80
2	115	6,5	0,74
3	80	6,7	0,53
4	80	1,35	1,08
5	60	6,5	0,39
6	28	5	0,14

Dans cette observation, prédominance du phénomène azotémique sur le phénomène azoturique.

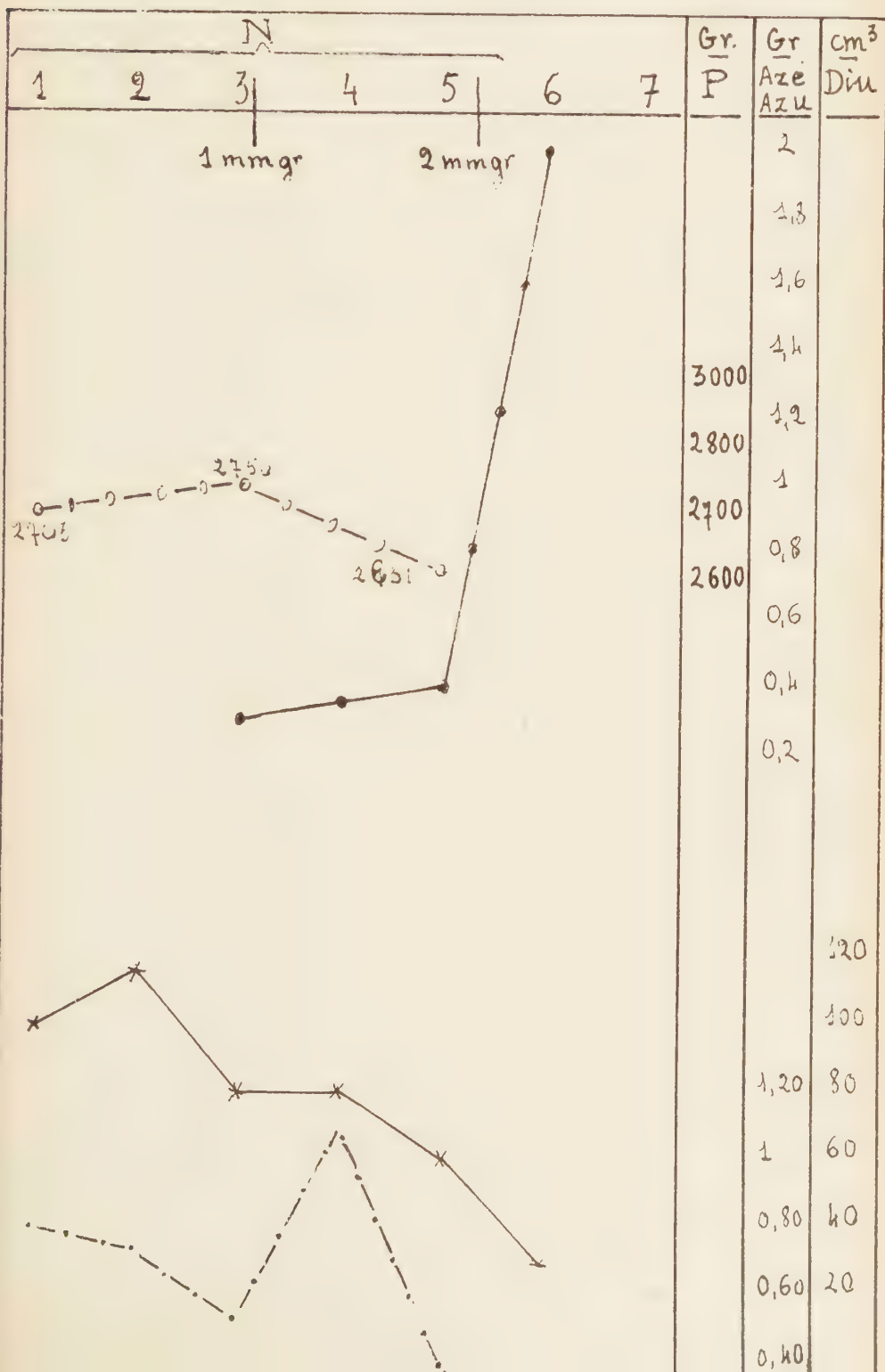
OBSERVATION 59 : Cette observation nous paraît intéressante, en ce sens qu'elle permet de saisir l'évolution du bilan azoté, après une seule intervention.

Pendant cette observation d'une durée apparente de 7 jours l'animal reçut une seule injection de 1 milligramme de guanidine : absolument rien ne fut modifié dans son comportement. Il n'y eut pas la moindre trace de choc, ni la plus légère ébauche de convulsion. Une deuxième ten-

Observation 60

Diurèse (Diu) ————
Azoturie (Azu) - - - -

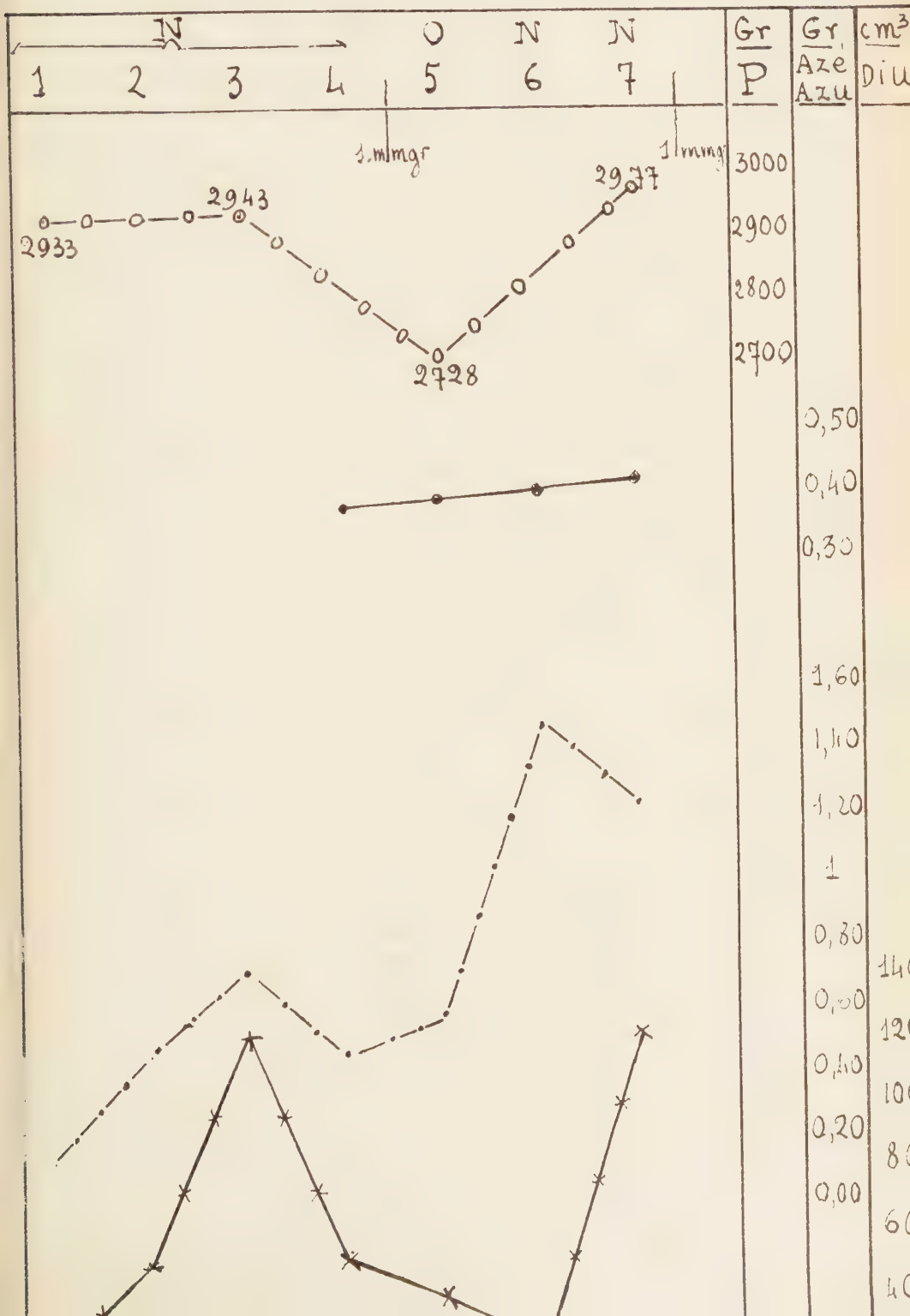
Azotémie (Aze) —•—•—•—•—
Poids (P) ————



Observation 59

Diurese (Diu) $\times \times \times \times$
Azoturie (Azu) $- . - . - .$

Azotémie (Azè) $\bullet \bullet \bullet \bullet$
Poids (P) $- 0 - 0 - 0$



tative d'intoxication amène la mort par syncope réflexe immédiate.

MODIFICATIONS DE L'AZOTÉMIE. — Elles paraissent ici avoir été particulièrement faibles, de 0,39 immédiatement avant la piqûre, l'azotémie passe à 0,45 le 3^e jour, ce qui fait une dénivellation d'à peine 6 centigrammes. Par contre, il faut noter que la prise de sang post-opératoire fut faite un peu tardivement, et sans doute à un moment où l'urée sanguine était déjà descendante.

MODIFICATIONS DE L'AZOTURIE. — Il est impossible ici de calculer une azoturie moyenne, le nombre de jours de survie à la première injection étant vraiment par trop peu important. Signalons simplement la très grande différence entre les débits pré et post-opératoires :

Débits pré-opératoires : 0,16, 0,49, 0,75, 0,49.

Débits post-opératoires : 0,60, 1,49, 1,25.

Il y a là, malgré la faiblesse apparente des chiffres une *azoturie manifeste. Cette azoturie, phénomène que nous retrouvons dans la majeure partie des observations, aussi bien du 1^{er} que du 2^e groupe, ne devient massive que le surlendemain de l'injection et se poursuit pendant plusieurs jours.*

MODIFICATIONS DU POIDS. — Le lendemain de l'injection l'animal avait maigri de 215 gr. en moins de 24 heures par conséquent. L'alimentation pendant cette période était très déficiente, ce qui nous interdit d'en tirer une conclusion ferme. Un nouvel apport toxique ayant tardé à se produire, le poids remonte très vite à sa valeur initiale.

Azotémie franche. Azoturie légère. Amaigrissement passager, telles sont les données de l'expérience 59.

TABLEAU 21.

Date	Diurèse	Concentration	Débit
1	27	6	0,16
2	55	9	0,49
3	125	6	0,75
4	55	9	0,49
5	45	13,5	0,60
6	31	46,1	7,42
7	125	9,5	1,25

Voir page suivante le graphique correspondant dans lequel la lettre N au-dessus des dates indique une alimentation normale et la lettre O une absence d'alimentation.

OBSERVATION 62 : Cette observation est extrêmement courte puisque l'animal ne reçut qu'une injection toxique de 1 milligramme 1/2 et qu'au cours d'une ponction effectuée le lendemain de l'intervention, il devait disparaître.

La première injection d'ailleurs avait déterminé un choc important avec polypnée, tendances syncopales, aussi presque immédiatement après l'intoxication le sujet reçut-il 100 cm³ de sérum salé isotonique dont 40 gr. intra-péritonéal et 60 gr. sous-cutanée.

AZOTÉMIE. — Poussée azotémique rapide de 0,38 à 0,60 soit 22 centigrammes en 24 heures.

AZOTURIE. — Passage rapide d'une azoturie normale : 0,76, 0,96 à 2 gr. 80 (hyperazoturie prononcée).

POIDS. — En augmentation, du 7 au 10, période où l'animal sans être intoxiqué reste au régime fixe. Diminution brutale en 24 heures d'intoxication : 187 grammes.

Poussée azoturique et azotémique très importante (voir graphique).

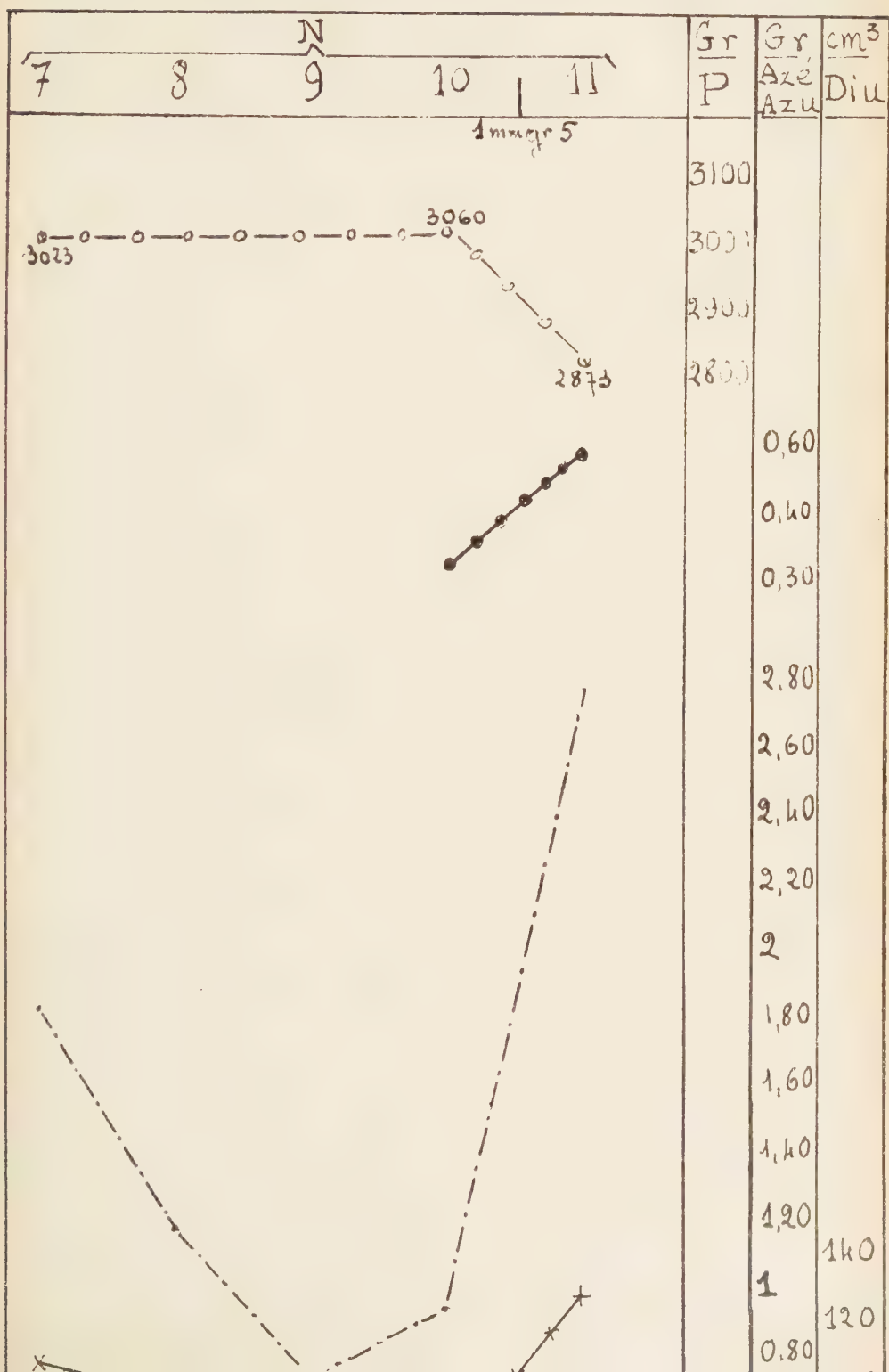
TABLEAU 22.

Date	Diurèse	Concentration	Débit
7	110	13,5	1,48
8	100	12	1,20
9	85	9	0,76
10	80	12	0,96
11	130	22,5	2,80

Observation 62

Diurèse (Diu) x x x x
 Azoturie (AzU) -----

Azotémie (Azé) ● ● ●
 Poids (P) 0-0-0-0



Debit

OBSERVATION 63 : Nous ne donnons que très résumée l'observation 63 qui n'est que la répétition des précédentes :

L'animal fut soumis malgré l'absence de choc post-opératoire à des injections répétées de sérum isotonique et ceci de façon systématique afin d'obtenir une diurèse assez abondante pour éviter la poussée azotémique. La première dose de sérum fut injectée immédiatement après la première ponction sous-occipitale : 120 cm³ furent introduits dans l'économie par injection sous-cutanée. La deuxième dose le lendemain suivit également la deuxième ponction : 180 cm³, dont 10 intrapéritonéal et 120 sous-cutané. Il est difficile d'apprécier l'effet qu'aurait amené chez un animal normal une telle dose de sérum. Ici l'on ne peut que constater qu'au lieu de la polyurie attendue, l'on a simplement obtenu le maintien pur et simple de la diurèse à son taux habituel, maintien que la nourriture à elle seule aurait sans doute suffi à procurer.

Il semble donc que l'action de la sérothérapie n'ait guère été efficace dans ce cas particulier.

La première injection de guanidine n'a provoqué qu'un choc léger avec polypnée et attitude de fatigue.

La 2^e d'un milligramme 1/2 détermine la mort dans les 24 heures.

L'alimentation fut satisfaisante pendant les 3 jours d'expérimentation réelle (voir graphique).

VARIATIONS DE L'AZOTÉMIE. — L'urée sanguine monte avec une extrême rapidité : 0,42 le 12; 0,62 le 13; 1,10 le 14 à l'autopsie.

Aucune défaillance dans l'évolution de l'urée sanguine.

VARIATIONS DE L'AZOTURIE. — Il n'est guère possible de faire une moyenne sur deux urèses, les urines du 14 étant prélevées après l'exitus. Nous que la flèche d'azoturie maxima est insignifiante, 0,12.

LE POIDS subit un fléchissement rapide d'autant plus significatif que l'animal se nourrissait normalement, avait

en outre reçu 120 centimètres cubes de sérum. La perte nyctémérale du 12 au 13 est de 138 grammes.

A la mort le poids restait identique à ce qu'il était dans la journée du 13 : 3125 contre 3137.

Détail des diurèses :

TABEAU 23.

Date	Diurèse	Concentration	Débit
9	30	7,5	0,22
10	200	4	0,80
11	80	8	0,64
12	100	8,5	0,85
13	80	14	1,12

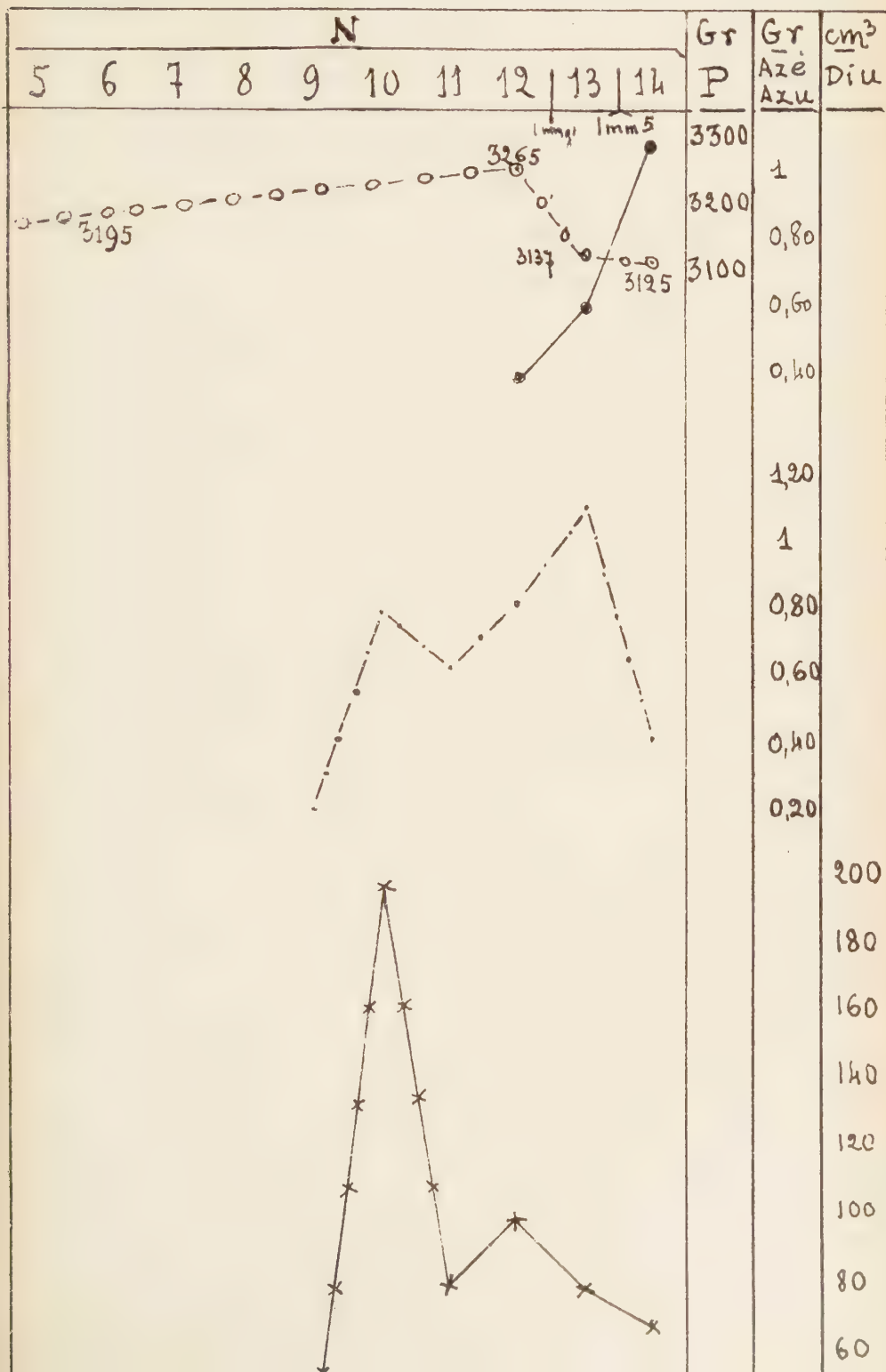
Au terme de cette longue relation d'observations, nous croyons avoir pu établir que toutes causes d'erreur étant écartées, ou tout au moins atténuées, dans la mesure du possible, l'action du chlorhydrate de guanidine sur des lapins nourris avec un régime pauvre en eau produit un bouleversement du métabolisme azoté dont *l'expression essentielle est une hyperazotémie progressivement croissante.*

2) *Que cette rétention azotée toujours constante s'accompagne d'un amaigrissement rapide plus marqué que dans les observations du 1^{er} groupe.*

Observation 63

Diurèse (Diu) ——— x x x x
Azoturie (Azu) ————

Azotémie (Aze) ———●●●●
Poids (P) o—o—o—o—o



TROISIEME PARTIE

DISCUSSION ET CONCLUSIONS

Au terme de cette longue étude expérimentale, où malgré toutes les précautions prises, des causes d'erreurs se sont peut-être encore glissées, nous voudrions essayer de condenser l'ensemble des arguments qui nous laissent penser à la *possibilité d'une décharge azotée par lésion nerveuse diffuse, et sans qu'une action régulatrice d'un groupe de cellules spécialisées soit indispensable.*

Nous envisagerons successivement :

1°) les analogies et les différences entre les 2 groupes de résultats fournis par la technique des injections sous-occipitales;

2°) les arguments qui permettent d'affirmer le caractère exclusivement nerveux des décharges azotées obtenues;

3°) ceux qui tendent à faire attribuer ces décharges à l'encéphalite guanidinique à l'exclusion de toute autre cause;

4°) les rapports de ces décharges azotées par lésions nerveuses diffuses et des décharges azotées par lésion localisée;

5°) l'hypothèse que l'on pourrait peut-être formuler pour expliquer l'action uréogène de la lésion nerveuse.

A. — Rapports entre les 2 groupes de résultats fournis par la technique des injections sous-occipitales.

Suivant le type de nourriture de nos animaux et toutes autres conditions expérimentales restant égales, nous obtenons :

1) Dans le cas de nourriture hydrique : des azoturies importantes, des azotémies faibles.

2) Dans le cas de nourriture peu riche en eau : des azotémies fortes, des azoturies faibles.

Un tableau comparatif permettra de saisir facilement l'opposition des bilans azotés.

TABLEAU 24.

N° des animaux	Azotémie de départ	Azotémie extrême	Azoturie moyenne	Flèche d'Azoturie dans le cas d'observation trop courte
50	0,65	1 gr.	1 gr. 63	
52	0,45	0,55	3 gr. 30	
53	0,52	0,70	2 gr. 95	
54	0,50	0,65	1 gr. 87	
59	0,39	0,45		1 gr. 49
60	0,30	2 gr.		1 gr.
61	0,35	1,35	0 gr. 84	
62	0,38	0,60		2 gr. 80
63	0,40	1,10		1 gr. 12
68	0,42	0,80	2 gr. 23	

1) D'une façon générale les azoturies moyennes sont extrêmement fortes : 3,30, 2,95, 1,87 et 1,69 et les dénivellations azotémiques faibles : 0,10, 0,18, 0,15, 0,35 chez les animaux du 1^{er} groupe.

2) Chez les animaux du 2^e groupe au contraire les azoturies sont relativement faibles : 0,84;

ou remplacées par des flèches passagères : 1 gr.; 1 gr. 49; 1 gr. 12;

un seul cas fait exception : celui du lapin 62 dont l'azoturie fut à 2,80 de moyenne.

Les dénivellations azotémiques par contre restèrent toujours extrêmement fortes : 0,22, 0,38 1 gr. 70, 1 gr., 0,70.

Seule la faiblesse de la dénivellation chez le lapin 59 fait exception : 0,06 centigrammes seulement.

Ainsi donc, en variant simplement la teneur en eau du régime, l'on peut obtenir prédominance de l'aspect azotémique ou azoturique du phénomène.

Il suffit en effet de se rapporter au détail de chaque observation, pour vérifier que les concentrations rénales semblent atteindre un taux satisfaisant chaque fois que les diurèses baissent de façon suffisante.

Voici, accompagnées du volume auquel elles correspondaient, les concentrations les plus hautes que nous ayons relevées dans chaque observation du 2^e groupe.

TABLEAU 25.

N ^o	Volume	Concentration
59	91	46
60	80	13,5
61	70	18
62	130	22,5
63	80	14
68	87	35,5

Pour affirmer que l'élimination rénale donnait absolument le rendement optimum, il eut été nécessaire de pratiquer sur nos animaux une épreuve de concentration maxima, avant toute intoxication et de suivre au fur et à mesure de la diminution de la diurèse le taux des concentrations obtenues.

Nous y avons renoncé en partie à cause du temps nécessaire pour remettre le sujet en état d'équilibre azoté.

Aussi, tout ce que ces chiffres nous permettent d'affirmer : *c'est que dans leur ensemble, les concentrations semblaient satisfaisantes et le facteur rénal, s'il existait, tout à fait secondaire.*

En dehors de cette différence de comportement, en face

de l'afflux azoté, nous n'avons pas entre les observations de nos deux groupes pu relever de différence essentielle.

Tout au plus, nous a-t-il semblé que les animaux du 2^e groupe maigrissaient de façon plus marquée et surtout plus rapide que ceux du 1^{er}.

Mais ceci est plus une impression qu'une certitude, et l'étude du rapport de l'amaigrissement et de l'azotémie, de l'amaigrissement et de l'azoturie, tant en fonction de leur valeur absolue que de leur dénivellation, ne nous a pas permis de dégager une loi générale qui permette d'opposer franchement les observations entre elles.

B. — L'azotémie obtenue par injection sous-occipitale de guanidine est d'origine exclusivement nerveuse.

Nous avons voulu ici sérier de façon systématique toute la série des arguments qui nous permettent d'affirmer l'origine exclusivement nerveuse du trouble du métabolisme azoté que nous avons constaté :

Le trouble constaté est extra-rénal.

Pour les expériences du 1^{er} groupe, la souplesse du débit azoté ne permet pas de mettre en doute l'adaptation de la fonction rénale aux conditions de travail imposé. Quel que puisse être l'état fonctionnel du rein l'on ne peut pas ne pas admettre que dans les conditions de l'expérience aucun signe de défaillance rénale n'apparaîsse clairement.

Au contraire, l'état d'oligurie presque permanente dans lequel se trouvent les animaux du 2^e groupe réalise les conditions les plus favorables à l'objectivation d'une déficience de l'élimination.

Nous avons longuement, et à diverses reprises, essayé de préciser la part qu'il convenait d'attribuer au rein dans

la rétention azotée. Peut-être y a-t-il, mais très passagèrement, un fléchissement de l'activité sécrétoire du rein du type de ce que CHABANIER et LOBO-ONELL appelaient « néphrite fonctionnelle ». L'aspect clinique le plus particulier d'un tel syndrome consiste dans sa brièveté. Le pouvoir de concentration varie d'un jour à l'autre, et sans raison appréciable, alors que l'urée sanguine continue à augmenter.

Dans un certain nombre d'observations nous avons cru relever un trouble de cet ordre. Tels sont les cas 61, 68, 66. Par contre, dans les cas 59, 62, 63, nous n'avons pu constater rien de ce genre. Nous rappelons à titre d'exemple le détail des diurèses du numéro 68 :

TABLEAU 26.

Date	Diurèse	Concentration	Débit
23	ANURIE		
24	192	23	3,92
25	80	22	1,76
26	70	32,5	2,27
27	87	35,5	3,20

Le 24, pour une azotémie de 0,55, l'élimination est de 192 cm³ avec une concentration de 23 ‰.

Le 25, pour une azotémie de 0,62 et 80 cm³ de diurèse, la concentration n'est plus que de 22 ‰.

Il semble que ce soit là un exemple de fléchissement de l'activité rénale.

Néanmoins, nous croyons que s'il y a eu dans le trouble constaté, une légère participation rénale, celle-ci est de peu d'importance, et comme le démontre l'observation des animaux nourris au régime hydrique, indépendante ou presque de l'intoxication guanidinique.

Dans la rétention intervient peut-être pour une petite part l'action du rein. Il n'en est pas moins vrai que dans l'ensemble la rétention de l'azote ne peut être rapportée à un trouble de l'activité de cet organe.

L'hyperproduction d'urée n'est pas sous la dépendance d'une dénutrition à allure primitive.

a) La nutrition a été minutieusement contrôlée, plus spécialement chez les animaux du 2^e groupe; elle est restée cliniquement parlant satisfaisante dans la très grande majorité des observations, et, pour les autres, n'a été vraiment défailante que dans les 24 ou 48 heures qui ont immédiatement précédé la mort.

b) Cette opposition entre la perte du poids, d'une part, et le maintien d'une alimentation correcte, par ailleurs, permet d'affirmer l'absence de participation de la sous-alimentation à la production de l'azote.

L'hyperproduction n'est pas le résultat d'une intoxication globale de tout l'organisme.

Rappelons l'opposition formelle entre les résultats obtenus en utilisant la voie intramusculaire et la voie sous-occipitale.

Malgré l'énorme quantité de toxique injectée aux lapins 47, 48, 49, traités par injections intramusculaires les azotémies moyennes n'ont jamais atteint que les valeurs suivantes : 1,22, 1,29, 1,18.

Alors que les lapins traités par injections intrarachidiennes ont présenté des azoturies de 3,30, 2,87, 1,72, 1,80, en recevant des quantités 20 fois moindre de toxique.

Or, la seule différence entre les deux protocoles expérimentaux réside justement en dehors de la variété des doses employées dans le mode d'introduction du poison. Des injections infiniment plus faibles, portées au contact direct du système nerveux, déclenchent des azoturies nettement plus fortes que des injections massives introduites dans l'économie générale. Ce n'est donc pas un trouble d'ensemble qui peut être incriminé.

**C. — Cette hyperproduction d'urée
d'origine exclusivement nerveuse est en rapport
avec l'encéphalite guanidinique diffuse.**

Les modifications azotées que nous avons constatées ne sont pas *imputables à l'acte opératoire considéré en lui-même*.

Craignant que le simple fait d'une injection sous-occipitale répétée, puisse modifier le métabolisme azoté, soit en déterminant une hypertension intracrânienne passagère, soit en produisant une irritation méningée, nous avons pratiqué 3 injections de 1 cm³ de sérum salé isotonique chez un animal neuf soumis aux mêmes conditions expérimentales que les lapins du 2^e groupe, c'est-à-dire au régime du son et des tubercules.

OBSERVATION 72 : La 1^{re} injection n'a entraîné aucune manifestation clinique appréciable.

La 2^e produisit après quelques minutes d'incubation des phénomènes de choc avec tremblement, accélération respiratoire et parésie transitoire des membres postérieurs.

La 3^e n'eut pas d'histoire clinique. L'animal soumis à ce traitement est encore vivant et en parfait état.

1) VARIATIONS DE L'AZOTÉMIE. — Malgré un séjour de deux semaines au laboratoire, l'azotémie initiale reste encore élevée : 0,60. Elle oscille pendant toute la durée de l'expérience autour de la valeur de départ : 0,60 le 5, 48 heures après la 1^{re} injection; 0,46 le 7, le lendemain de la 2^e; 0,50, le 9, le lendemain de la 3^e.

Il n'y eut donc *aucune ébauche de rétention azotée*.

2) VARIATIONS DE L'AZOTURIE. — L'azoturie moyenne est de 0,84 : chiffre exceptionnellement bas. Comme chez un animal normal, les variations du débit peuvent être assez importantes.

Il n'y a ici aucune décharge azotée franchement appréciable.

3) VARIATIONS DU POIDS. — Malgré plusieurs oscillations le poids s'est maintenu autour de 2025, poids initial avec peut-être une légère tendance à l'accroissement.

Cette observation, dont voici le détail, est donc entièrement négative : *Le trauma opératoire seul est incapable de perturber le métabolisme azoté, même s'il existe quelques phénomènes cliniques.*

TABLEAU 27.

Date	Injection	Azotémie	Diurèse	Concentration	Débit
1			95	10	0,95
2	1 cm ³	0,60	60	21	1,26
3			80	19	1,52
4		Urines perdues			
5		0,60	60	20	1,20
6	1 cm ³		20	36,5	0,73
7		0,46		A N U R I E	
8	1 cm ³		49	29	1,16
9		0,50		A N U R I E	
10			30	25	0,75

Les modifications du débit azoté ne semblent pas en rapport avec une atteinte plus spéciale de la région du IV^e ventricule :

L'on pourrait se demander si les troubles du métabolisme azoté relevés au cours de nos observations ne sont pas en réalité liés de façon exclusive à l'injection du toxique au niveau de la région sous-occipitale ? Autrement dit, s'il ne se trouvait pas dans les groupes neuro-végétatifs de la région du IV^e ventricule, un centre régulateur du métabolisme azoté dont la destruction ou l'excitation directe par l'afflux toxique n'expliquait pas les perturbations observées ?

Aussi nous sommes-nous efforcés d'apporter le toxique

au niveau de la substance cérébrale en utilisant des voies différentes :

Deux restaient possibles :

- 1) la voie artérielle,
- 2) la voie rachidienne, mais avec une autre porte d'entrée.

A) LA VOIE ARTÉRIELLE. — Nous avons à deux reprises pratiqué des injections intra-carotidiennes d'une solution de chlorhydrate de guanidine.

OBSERVATION 56 : La quantité injectée fut de 1 centigramme $\frac{1}{2}$ de chlorhydrate de guanidine en solution au 1 %. Il ne se produisit aucun phénomène clinique appréciable.

Aussi avons-nous incriminé une technique opératoire défectueuse, et en particulier un reflux sanguin succédant immédiatement à l'injection.

OBSERVATION 75 : Après avoir renoncé pendant fort longtemps à utiliser ce mode opératoire, nous avons procédé à une deuxième tentative.

La carotide gauche fut isolée de la gaine vasculaire sur une assez grande longueur; le courant sanguin interrompu au moyen d'une pince à artère qui permit en même temps de fixer le vaisseau l'aiguille à injection employée était du type utilisé pour les intradermo-réactions. En procédant avec une très grande lenteur, nous avons réussi à faire passer 5 centimètres cubes d'une solution à 1 % de toxique, soit 5 centigrammes. A la suite de l'injection, il fut nécessaire de procéder à une ligature du vaisseau.

Le choc opératoire assez intense, puisqu'il s'agissait d'une opération assez longue, l'obligation de procéder à la ligature d'un des vaisseaux nourriciers les plus importants de l'encéphale rendait très difficile l'interprétation

de l'azoturie post-opératoire. Aussi avons-nous renoncé à établir un bilan azoté.

Nous avons utilisé cette intervention dans le but de déterminer quelle était la dose du toxique (en injection intra-artérielle) nécessaire pour déterminer des phénomènes moteurs de type convulsif.

Or, avec la dose considérable de 5 centigrammes, nous n'avons constaté aucune modification clinique appréciable malgré une observation de plusieurs heures, et l'animal en cause est encore en vie.

B) LA VOIE CÉPHALO-RACHIDIENNE. — Pour pratiquer des injections intra-céphalo-rachidiennes à distance du IV^e ventricule, nous n'avons en dehors de la ponction lombaire que le procédé de la *ponction transorbitaire*.

En effet, la trépanation préalable à une injection dans l'espace sous-arachnoïdien de la convexité est déjà un trauma opératoire, et d'ailleurs chacune des tentatives que nous avons faites a été vouée à un échec. Par contre, l'utilisation de la ponction transorbitaire, si difficile qu'elle nous ait parue, nous a fourni des résultats positifs dans deux cas : les seuls d'ailleurs que nous ayons pu suivre assez longtemps.

OBSERVATION 65 : Le lapin 65 a reçu deux injections de chlorhydrate de guanidine : la 1^{re} de 3 milligrammes, fut pratiquée le 17/2/38.

Après une dizaine de minutes « d'intervalle libre », l'animal se mit soudain à présenter des mouvements de fuite extrêmement marqués. Il partait soudain à travers le laboratoire d'une course extrêmement rapide, sans prendre garde aux obstacles, puis s'arrêtait jusqu'à ce qu'une nouvelle impulsion se produisit. Nous n'aurions guère attaché d'importance à ce phénomène, s'il ne s'était produit à nouveau dans le cas 66.

Quoiqu'il en soit, cette injection massive par voie trans-orbitaire n'a pas entraîné la mort comme elle l'eut fait par injection sous-occipitale.

Une deuxième injection fut pratiquée le 20/2/38 à la dose de 5 milligrammes; elle suffit à entraîner la mort au milieu d'un syndrome convulsif absolument identique à celui que déclenchaient des injections sous-occipitales d'une valeur de 1 à 2 milligrammes.

Ainsi, *la symptomatologie de l'intoxication par injection transorbitaire est identique à celle que provoque l'injection sous-occipitale*, l'animal présentant dans ce dernier cas une susceptibilité un peu moindre.

Les variations du bilan azoté sont également superposables.

1) VARIATIONS DE L'AZOTÉMIE : de 0,45 l'azotémie passe à 0,50 en 24 heures.

2) VARIATIONS DE L'AZOTURIE : Il n'est pas question ici de calculer une azoturie moyenne, l'animal n'ayant supporté qu'une seule injection dont l'action ait pu être suivie.

Mais au lendemain de l'intervention, l'azoturie passe à 1 gr. 60 dans le même temps que l'azotémie montait à 0,55. Le débit moyen de cet animal à l'état de repos calculé sur 5 jours, étant particulièrement faible : 0,67.

3) VARIATIONS DU POIDS : l'animal pesait le 17, 2210 gr.; le lendemain 18, 2065. Amaigrissement de 145 gr. en 24 heures.

La nutrition, il est vrai, n'avait pas été absolument parfaite et l'animal avait consommé environ la moitié de la nourriture mise à sa disposition.

Détail de l'observation :

TABEAU 28.

Date	Injection	Azotémie	Diurèse	Concentration	Débit
13			135	6	0,81
14			100	7	0,70
15			65	9	0,58
16			50	10	0,50
17	3 mlgr.	0,45	200	4	0,80
18		0,50	80	20	1,60
19			70	11	0,77

OBSERVATION 66 : L'observation 66 est à peu près identique à l'observation 65, et comporte les mêmes enseignements.

Le 18, essai d'administration de 3 milligrammes par voie transorbitaire. Après quelques minutes, mouvements de fuite analogues à ceux observés à la 1^{re} intervention sur le lapin 65.

Le 20, injection par le même procédé d'un centigramme de chlorhydrate de guanidine : mort presque immédiate dans un accès tétaniforme.

1) VARIATIONS DE L'AZOTÉMIE : L'azotémie passe de 0,40 avant la 1^{re} injection à 0,60, sang prélevé sur le cadavre 3 jours après, au moment de l'exitus déterminé par la deuxième injection (le syndrome convulsif ayant été de peu de durée, nous ne croyons pas qu'il ait pu influencer ce dernier chiffre).

2) VARIATIONS DE L'AZOTURIE : le lendemain de l'injection, l'azoturie passe à 1 gr. 12 contre des valeurs de 0,50 et de 0,70 la veille et l'avant-veille.

3) VARIATIONS DU POIDS : Poids le 18 : 2,525; le 21 : 2,385.

Maigrissement de 140 gr. en 3 jours, malgré une nutrition parfaite.

Détail de l'observation :

TABEAU 29.

Date	Injection	Azotémie	Diurèse	Concentration	Azoturie
18	3 mlgr.	0,40	100	5	0,50
19			140	8	1,12
20		0,60	60	6	0,36
21			60	6	0,36

Par conséquent, quel que soit le point où est pratiquée l'effraction de l'espace sous-arachnoïdien, *l'on constate des troubles du métabolisme azoté qui semblent indépendants de l'atteinte plus massive de telle ou telle région de l'encéphale.*

Par contre, cette effraction sous-arachnoïdienne semble indispensable pour que l'action toxique soit assez intense pour entraîner la mort. Des doses beaucoup plus importantes lancées dans le torrent circulatoire encéphalique restent sans effet clinique apparent.

Les modifications du métabolisme azoté sont indépendantes du syndrome moteur de convulsion et de tétanie.

De la lecture des observations que nous avons rapportées, il ressort qu'avec des doses assez filées de toxique, l'on arrive à obtenir le syndrome humoral, dans toute son intensité, sans qu'il y ait même une ébauche de convulsions.

Néanmoins, constatant que dans un certain nombre de cas, l'hyperproduction d'azote subissait une accélération contemporaine du syndrome moteur, et désirant faire la preuve que cette accélération n'était pas la conséquence pure et simple de la dépense musculaire, nous avons utilisé la méthode suivante :

Sacrifiant délibérément l'animal, nous nous sommes efforcés de recueillir 1 centimètre cube au moins de liquide céphalo-rachidien;

Sur cette quantité de liquide non déféqué, nous avons

fait pratiquer avec toute la précision désirable un dosage d'urée à l'hypobromite de soude;

L'extraction d'un centimètre cube de liquide céphalo-rachidien ne va pas sans difficulté; bien souvent une hémorragie légère vient teinter le liquide.

Lapin 62

Prélèvement ef- fectué le lende- main de la 1 ^{re} injection,	}	L'Urée rachie atteignait 0 gr. 70; l'Urée dans le sang prélevé au moment même ne dépassait pas	0 gr. 60

Lapin 63

Prélèvement ef- fectué dans les mêmes conditions	}	Urée rachie	0 gr. 50	} liquide en quantité presque insuffisante, mélangé de sang.
		Sang	0 gr. 62	

Ainsi donc, dans un cas au moins, l'urée du liquide céphalo-rachidien s'avérait franchement supérieure à l'urée sanguine.

Dans le cas négatif par contre :

Sang et liquide céphalo-rachidien étaient mélangés, et le dosage effectué sur une quantité un peu inférieure à 1 cm³.

Supposant que l'équilibre entre l'urée du liquide céphalo-rachidien et du sang, devait se réaliser assez rapidement, nous avons tenté :

1) de créer une intoxication suffisante pour déclencher un accès convulsif, mais insuffisante pour entraîner la mort immédiatement;

2) d'encadrer une urée rachie entre 2 azotémies, l'une précédant l'intoxication, l'autre suivant immédiatement la soustraction de liquide céphalo-rachidien.

Si le transport de l'azote se faisait du liquide céphalo-rachidien vers le sang, l'urée rachie devait être supérieure à l'une comme à l'autre des azotémies.

Malheureusement, ce facteur de susceptibilité indivi-

duelle des animaux rend difficile le choix de la dose toxique capable, et de donner un syndrome convulsif et, de permettre une survie de quelques heures au moins.

Dans un seul cas avec une injection de 1 milligramme, nous avons obtenu les résultats suivants :

1^{re} prise de sang : 0,42.

Syndrome convulsif à la 4^e heure.

2^e prise de sang : 0,67.

Uréorachie : 0,87.

L'élévation de l'uréorachie nous semble dans ces deux cas positifs être la meilleure preuve de l'origine exclusivement nerveuse de la décharge azotée constatée à travers tout l'organisme, aussi bien dans le sang circulant que dans les émonctoires.

Le seul cas négatif que nous ayons constaté nous semble explicable par toute une série de causes accessoires :

Mélange au liquide céphalo-rachidien d'une petite quantité de sang;

Quantité de liquide insuffisante et correction inexacte;

Peut-être même mélange involontaire du liquide céphalo-rachidien d'une goutte ou deux d'H₂O distillée.

Par ailleurs, il faut remarquer que l'équilibre entre le sang et le liquide céphalo-rachidien tend à se réaliser très rapidement :

si la différence entre uréorachie et azotémie est de 20 centigrammes en pleine crise convulsive 1 heures après l'injection;

Elle n'est plus que de 10 centigrammes le lendemain, 24 h. après l'intoxication : Observation 62.

**D. — Comparaison entre les résultats obtenus par lésions
diffuses et par lésions localisées.**

1) Dans la première partie de ce travail, nous nous sommes efforcés, en créant des lésions localisées en des points extrêmement variés de l'encéphale, de prouver que les azotémies constatées, n'avaient, quelle que soit la localisation de la lésion, aucun caractère spécifique ni dans leur date d'apparition, ni dans leur durée, ni dans leur intensité.

Et par voie de conséquence cette constatation nous amenait à penser que toute lésion de la matière cérébrale pouvait modifier le métabolisme azoté.

2) L'étude approfondie de l'encéphalite guanidinique affirme le bien-fondé de cette hypothèse.

Une lésion cérébrale diffuse, telle que la réalise l'intoxication à la guanidine, provoque une modification du métabolisme azoté dont l'intensité est bien supérieure à celle que déclenche une destruction partielle — *tout comme si cette modification était fonction du nombre des cellules nerveuses effectivement touchées.*

Comparons en effet nos résultats à ceux qu'ont obtenu les auteurs qui ont étudié sous leur double aspect azotémique et azoturique, les conséquences de lésions partielles.

TABEAU 30.

GROUPE I. — *Lésions d'encéphalite guanidinique
sur lapins nourris à un régime
hydrique.*

Expériences de Ch. Richet.

N° du lapin	Azoturie moyenne
—	—
52	3 gr. 33
53	2 gr. 87
54	1 gr. 72
50	1 gr. 80

Lapin X. — Région de l'aqueduc
de Sylvius. Azoturie moyenne :
1 gr. 44. Poussée azotémique
non précisée.

GROUPÉ II. — *Lésions d'encéphalite guanidinique sur lapins nourris à un régime peu riche en eau.*

Expériences de Richet.

N° du lapin	Azoturie moyenne	
61	0,96 mais dénivellation azotémique de 1 gr.	Lapin X'. — Lésion de la région protubérancielle. Azoturie moyenne : 1,72.
68	2,21 mais dénivellation azotémique de 38 ctgr.	Lapin 10. — Dénivellation azotémique de 58 ctgr. Azoturie passagère de 1 gr. 45.
60	Dénivellation azotémique de 1 g. 70 Azoturie passagère de 1 gr. 08	
62	Dénivellation azotémique de 29 ctgr. Azoturie passagère de 2 gr. 80.	

Il en est de même dans les cas 63 et 59.

E. — HYPOTHESE PATHOGENIQUE

Si l'on admet que la destruction des cellules cérébrales explique les perturbations du métabolisme azoté, et qu'il ne s'agisse plus de l'intervention d'un centre, dont l'irritation ou la destruction provoque les troubles constatés autrement dit si l'on renonce à l'idée d'une régulation nerveuse du métabolisme azoté, comment expliquer les modifications biologiques ? Il semble peu vraisemblable que la décharge uréique massive dont nos observations démontrent la réalité soit le témoin de la seule neurolyse. Peut-être est-ce que l'organisme participe en réalité tout entier à cette hyperproduction azotée, ce qui permettrait de comprendre l'amaigrissement plus ou moins accentué mais toujours constant qui se fait jour dans toutes nos observations, amaigrissement dont ne peuvent rendre compte des troubles de la nutrition.

L'on peut imaginer que ce type de lésion de la substance cérébrale à caractère aigu et diffus, libère des produits de désintégration, qui mis en circulation dans l'économie générale manifestent un véritable pouvoir protéolytique et agissent à l'instar de véritables ferments sur l'ensemble des tissus. Ainsi s'expliquerait la plus grande rapidité de l'amaigrissement justement dans les cas où la rétention azotée fut la dominante du tableau humoral.

APPENDICE

CONTROLE HISTOLOGIQUE

Pour certains de nos animaux nous avons pu faire pratiquer un contrôle histologique :

Le contrôle avait un double but :

1°) Préciser l'importance des lésions obtenues par injection sous-occipitale et vérifier qu'elles se rapprochaient des lésions classiques décrites par les auteurs espagnols;

2°) Vérifier si conformément à notre attente le procédé de l'injection sous-occipital permettait d'éviter l'atteinte des parenchymes hépathiques et rénaux et créait *des lésions nerveuses absolument pures*.

Voici le compte rendu des examens pratiqués :

I. — Lésions nerveuses.

Lapin 47. — INTOXICATION PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE (Fig. 1).

Lésions neuronales diffuses de deux types : quelques cellules sont en dégénérescence granuleuse ou vacuolaire d'autres plus nombreuses sont hyperchromatophiles, rétractées, à prolongements épaissis. Pas de réaction méningée ou vasculaire, pas d'image de périvascularite.

Lapin 52. — INTOXICATION PAR VOIE SOUS-OCCIPITALE (Fig. 2).

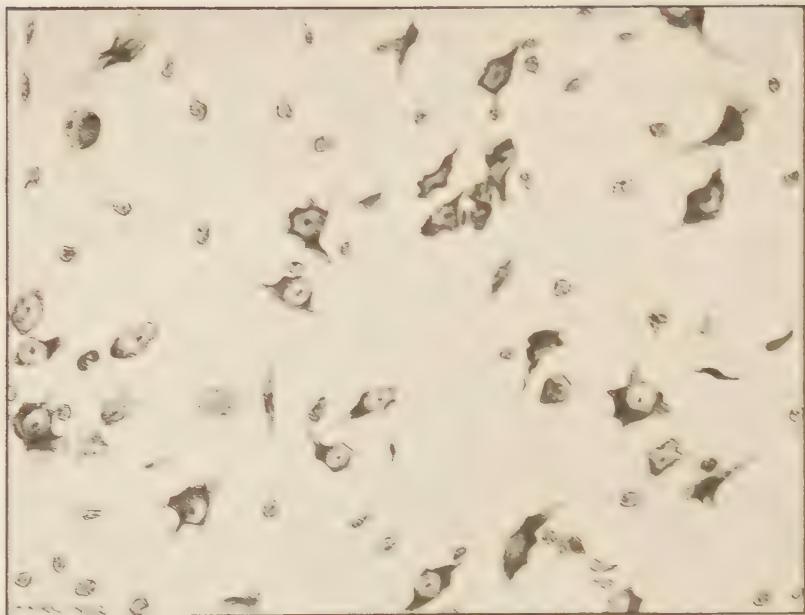


FIG. 1. Lapin 47. — Injection intramusculaire de chlorhydrate de guanidine à 1

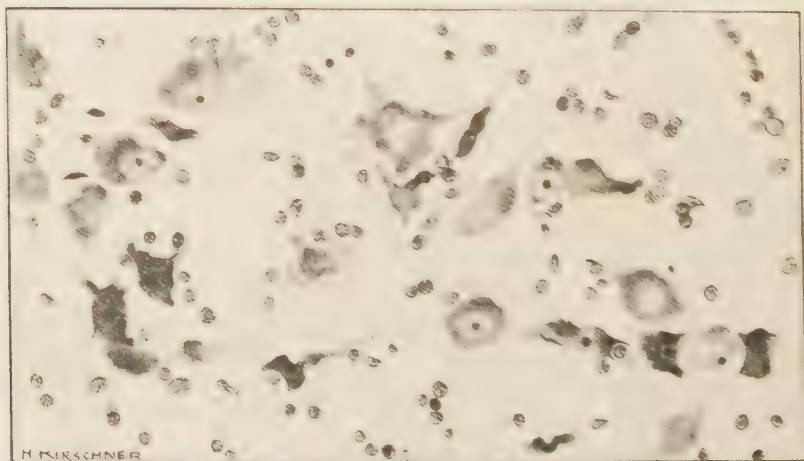


FIG. 2. Lapin 52. — Injection intrarachidienne de chlorhydrate de guanidine à 1 %.

Les altérations neuronales sont ici extrêmement marquées, la plupart des cellules sont balonnées à cytoplasme granuleux et à contours irréguliers, le noyau est rejeté à la périphérie ou a disparu. De nombreuses cellules sont remplies de vacuoles, soit vacuoles multiples donnant à la cellule un aspect festonné, soit vacuole unique rejetant le noyau à la périphérie.

Les prolongements sont abrasés.

Plus rares, sont les cellules rétractées hyperchromatophyles à noyau foncé et à prolongements tortueux.

Ces phénomènes de désintégration neuronale sont diffus et on ne peut décrire la localisation lésionnelle.

Pas de foyer de : démyélinisation.

La névroglie n'apparaît dans l'ensemble, ni hyperplasie, ni hypertrophiée. Cependant l'on trouve dans la région sous-corticale des nodules gliaux parfois, mais non toujours à disposition péri-vasculaire (Fig. 3).

Il n'existe pas de prolifération marquée de la microglie, ni d'hyperplasie avec modifications des prolongements. On trouve de très rares cellules à disposition bipolaire, mais pas de véritables cellules en bâtonnet.

La méninge n'est pas épaissie, on ne note aucune réaction inflammatoire.

Les vaisseaux sont intacts, pas de manchon péri-vasculaire.

Ce que nous venons de voir ne correspond pas à la description faite par POLLACK (1921). En effet nous ne trouvons ni les lésions vasculaires, ni les lésions méningées décrites par cet auteur. Plus récemment GOMEZ-MARCANO a décrit à côté des lésions neuronales qui répondent à celles que nous avons étudiées, des lésions névrogliques, prolifération et hypertrophie. Avec SANZ IBANEZ et RODRIGUEZ PEREZ, nous croyons que celles-ci sont peu marquées et que par contre il existe des proliférations gliosiques sous-corticales.

En résumé les lésions produites par la technique des injections sous-occipitales sont *plus accentuées plus intenses que celles qui résultent des injections par voie intramusculaire*. Elles sont d'un type un peu différent de celles qu'on décrites les auteurs classiques dont les points de vue sont assez divergents.

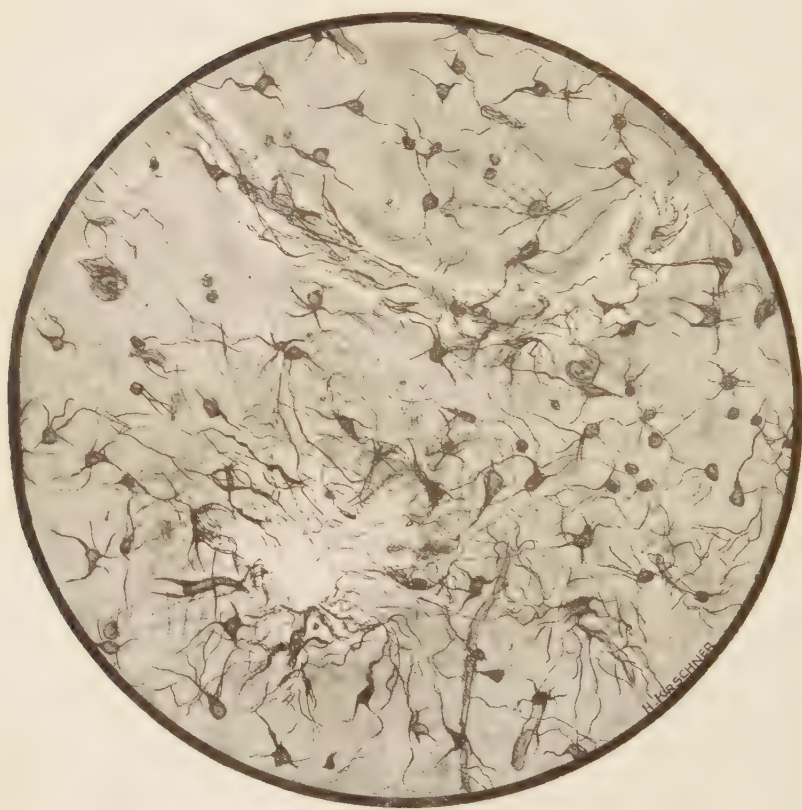


FIG. 3. Lapin 52. — Injection intrarachidienne de chlorhydrate de guanidine à 1 %.

LES LÉSIONS DES PARENCHYMES

Nous avons fait examiner, le foie et les reins des deux animaux précédents.

Lapin 47. — INTOXICATION PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE.

Lésions hépatiques, Fig. 4, A

Lésions d'hépatite parenchymateuse aiguë.

Les cellules apparaissent très lésées : cytolypse, nécrose.

Elles présentent l'aspect d'un magmat granuleux parsemé de vacuoles; infiltrat graisseux : trame intacte. Pas de lésion inflammatoire manifeste.

Lésions rénales, Fig. 5, A.

L'Épithélium des tubes contournés est très altéré abrasé en certains endroits. En d'autres, il apparaît granuleux, sa destruction est moins complète. Dans l'ensemble les noyaux sont bien conservés, la lumière des tubes est remplie de débris cellulaires : desquamation épithéliale, de cylindres hyalins; altération glomérulaire peu marquée, congestion légère du peloton capillaire, l'infiltration interstitielle est des plus discrètes.

Dans l'ensemble image de néphrite tubulaire, les altérations glomérulaire et interstitielle passent au second plan.

Lapin 52. — INTOXICATION PAR VOIE SOUS-OCCIPITALE.

Lésions hépatiques, Fig. 4, B.

Les lésions sont presque inexistantes, les cellules hépatiques sont bien conservées. Pas d'image d'inflammation, ni de sclérose.

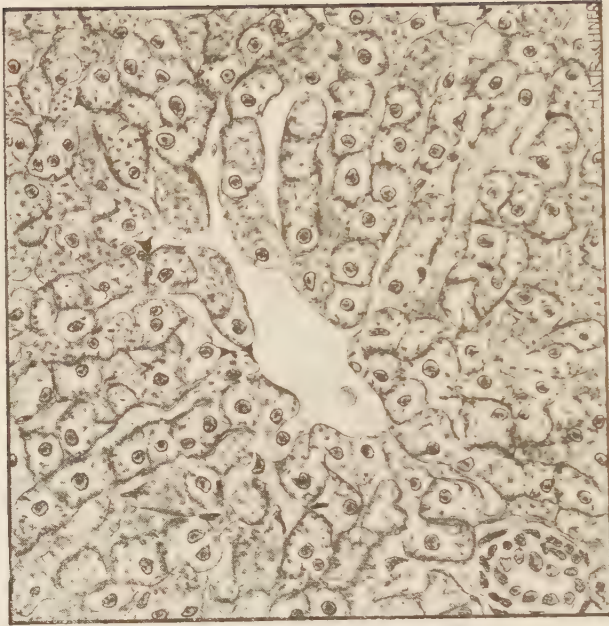


FIG. 4 A. Lapin 47. — Injection intramusculaire
de chlorhydrate de guanidine à 1 %.

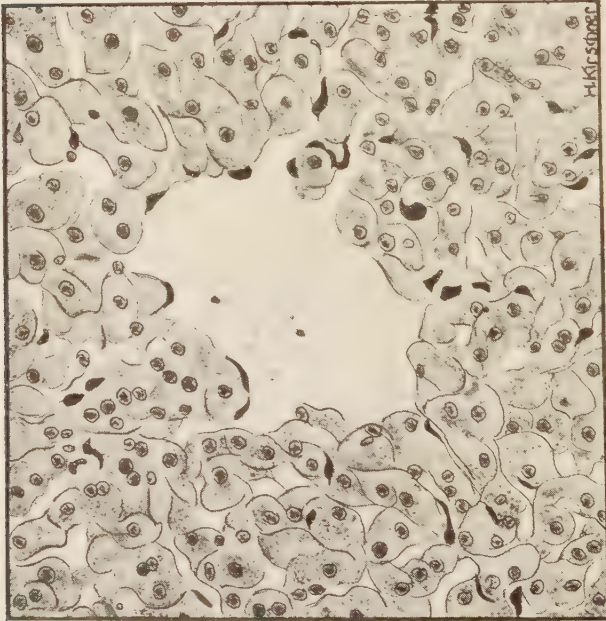


FIG. 4 B. Lapin 52. — Injection intrarachidienne
de chlorhydrate de guanidine à 1 0/00.

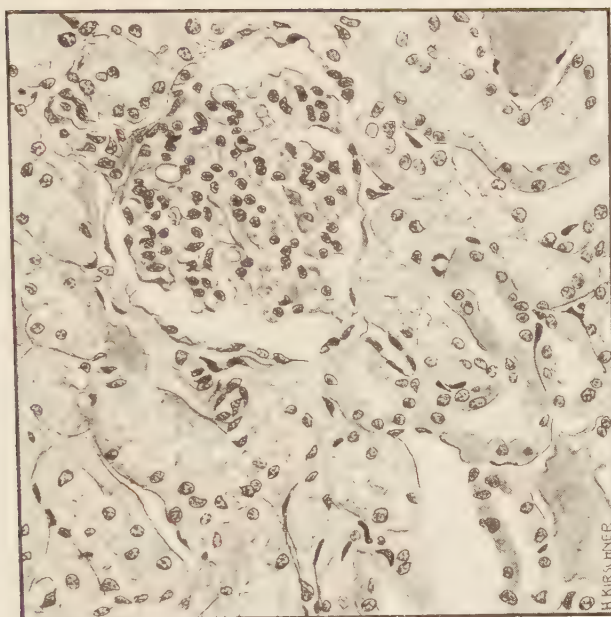


FIG. 5 A. Lapin 47. Injection intramusculaire de chlorhydrate de guanidine à 1 %.

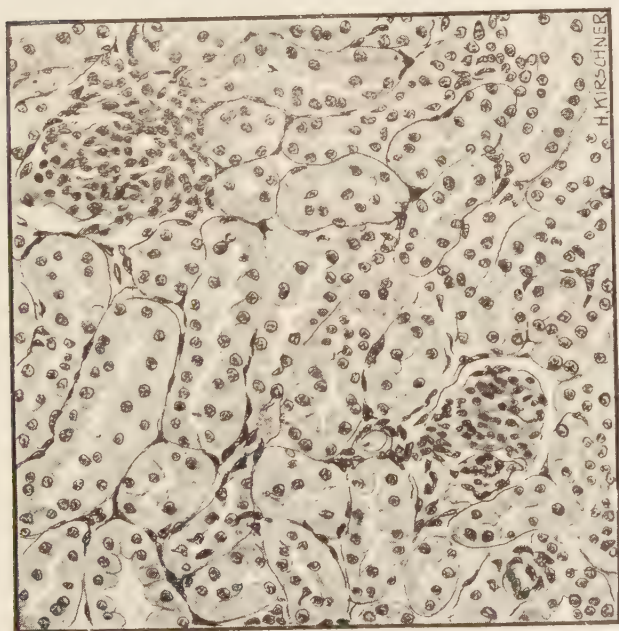


FIG. 5 B. Lapin 52. — Injection intracérébrale de chlorhydrate de guanidine à 1 0/00.

Lésions rénales, Fig. 5, B.

On ne note pas d'image de desquamation granuleuse, les glomérules apparaissent rétractés et on ne note aucune image inflammatoire, pas de réaction interstitielle. Les lésions des parenchymes sont donc ici absolument négligeables.

Ces deux animaux, le lapin 47 est gravement atteint dans l'ensemble de ses tissus; le lapin 52 ne présente pas de lésion hépatico-rénale.

L'examen histologique permet *d'affirmer la seule présence des lésions nerveuses dans l'intoxication par voie sous-occipitale.*

CONCLUSIONS

1. Il existe au cours de l'encéphalite guanidinique expérimentale une décharge azotée à la fois sanguine et urinaire;

2. Cette décharge azotée semble bien supérieure à celle que produit l'altération localisée, de l'encéphale quelque soit le siège de la lésion;

3. L'hyperproduction d'azote constatée au cours de l'encéphalite diffuse ne semble pas relever de la destruction ou de l'irritation d'un centre régulateur;

4. Peut-être doit-elle être rapportée non seulement à la cytolyse cérébrale, mais encore à l'action protéolytique de certains produits albumineux résultant de la désintégration de la substance nerveuse elle-même;

5. Il existe un syndrome clinique d'atteinte subaiguë et diffuse du névraxe. L'encéphalite psychosique azotémique; or ce syndrome est caractérisé au point de vue métabolique par une décharge azotée intense, il semble donc que l'on puisse se demander si dans l'ensemble la pathogénie de l'azotémie nerveuse constatée en clinique ne relève pas d'un double mécanisme :

1°) Hyperproduction d'azote par cytolyse cérébrale;

2°) Hyperproduction secondaire d'azote par action protéolytique de ces produits de la désintégration cérébrale.

Vu : le Président de la Thèse,
LAIGNEL-LAVASTINE.

Vu : le Doyen
M. TIFFENEAU.

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Nous nous sommes efforcés d'établir une liste aussi complète que possible des publications relatives à la pathogénie des azotémies d'origine nerveuse.

Régulation du métabolisme de l'azote par les centres nerveux.

BRAIER (B.). — Hypophyse et excrétion azotée du crapaud. *Compte rendu Société de Biologie*, 114 : 80-82, 1933.

— Hipofisis y metabolismo nitrogenado en el sapo. *Rev. Sociedad Argentina de Biología*, 9 : 72-77, Mai 1933.

BRAIER (B.), MOREA (R.). — Métabolisme azoté endogène des rats hypophysoprives. *Société de Biologie de Buenos-Aires*. Séance du 4 avril 1935 in *Revue de Biologie et de ses filiales et Associées*, N° 23, 1935.

GALBLER (O. H.). — Some effects of anterior pituitary extracts on nitrogen metabolism water balance and energy metabolism. *J. exper. Med.*, 51 : 349-363, March 1933.

— Effect of anterior pituitary extracts on nitrogen Balance and urine volume of dogs. *J. Biol. Chem.* 97 : LI, 16 July 1932.

GRABFIED (G. P.) et PRENTIS (A. M.). — Effets des préparations hypophysaires sur le métabolisme de l'Azote *Endocrinology*, 1925, IX.

KORENCHEVSKY (V.), DENNISON (M. H.). — Influence of hypophy-sis on metabolism, gene, and sexual organs of male rats. *Biochem. J.*, 23 : 868-875, 1929.

LEITES et WELPIANSKAJA. — Processus d'auto. Régulation du mé-tabolisme de l'azote. *Weiner. Klinische. Wochens*, 1-5-36, p. 559.

LESHTCHINSKY (A. L.). — Nitrogen metabolism in catatonie. *Sovrem psikhoneirol*, 10 : 14-24, 1930.

MITOLO (M.). — Il rivambio materiale del sistema nervoso centrale, il consumo del sostanze azotate. *Fisiol. e. med.*, I : 445-485, 20 July 1930.

PERLA (D.), SANDBERG (M.). — Effect of complete and partial hypo-physectomy in adult albino rats on nitrogen calcium and phosphorus metabolism. *Endocrinol.*, 20 : 481-488, Juil 1936.

RICCITELLI. — Recherches sur les centres encéphaliques de régu-

- lation chimico-physique et morphologique du foie. *Journal de physiologie et de pathologie générale*, T. XXXII, N° 1, pp. : 25-35, Mars 1934.
- RICHET (C. J.). — Régulation du métabolisme azoté par les centres nerveux. *Rev. Soc. Argent. de Biologie*, supp. 10, 449-455, Novembre 1934.
- RICHET (C.), DUBLINEAU. — Considération sur la pathogénie des troubles du métabolisme azoté, dans les maladies mentales. *Société médico-psychologique*. Séance du 9 juillet 1931, in *Anna. Méd. psycholog.*, 1931, LXXXIX, 183.
- RICHET (C.), DUBLINEAU (J.). — La régulation du métabolisme azoté par les centres nerveux. *Journ. de physiologie et de path. générale*, 31 : 64-81, Mars 1933.
- RICHET fils et DUBLINEAU. — Effet de la piqûre du IV^e ventricule sur la combustion des matières protéiques. *Compte rendu Académie des Sciences*, 1931, C X C II, 1588.
- La régulation du métabolisme protéique par les centres nerveux. *La médecine*, Septembre 1932.
- La régulation du métabolisme azoté par les centres nerveux. *Congrès International de Physiologie*, Rome, Août-Septembre 1932.
- RICHET (Ch.), FALQUET (J.), GAUQUELON (R.). — La désintégration protidique en pathologie. *La Médecine*, N° 9, Juin 1933.
- RICHET fils et DUBLINEAU. — Les hyperazotémies et les hyperazoturies d'origine nerveuse. *Progrès Médical*, 1931, p. 1373.

Action de la guanidine sur l'encéphale.

- GOMEZ MARCAUS (A.). — La encefalitis guanidinica. *Arch. Neurobiol.*, 14 : 461-492, 1934.
- GOMEZ MARCANO (A.), PEREZ LLORCA (J.). — Algunas observaciones sobre la encefalitis guanidinica aguda experimental. *Arch. de med. y especial*, 36 : 199-201, feb. 18 1933.
- POLLAK. — Ueber experimentelle encephalitis arbeit. *Neurolog. Inst. Wiener*, 1931.
- SANZ, BANEZ (I.), RODRIGUEZ (J.), PEREZ (P.). — Les altérations histo-pathologiques dans l'encéphalite guanidinique expérimentale. Encéphalose avec réaction gliale proliférative. *Arch. Inter de neurologie*, 55, III-XIV, April 1936 et *compte rendu des Travaux du Laboratoire de recherches Biologiques de l'Université de Madrid*.

**Phénomènes cliniques en rapport avec l'intoxication
guanidinique expérimentale.**

- TEPUS (P.), MESNER (C.), MAC CHELLAY (R. H.). — Increase of guanidine compounds in eclamptic experimental study. *Am. J. Obst. Gynec.*, 24 : 667-683, Nov. 1932.
- WODON (J. L.). — La reproduction expérimentale de l'éclampsie par l'intoxication par la guanidine. *Rev. Franç. de gynéco. d'Obst.*, 30 : 72-78.
- CRISTOL (P.). — Les Polypeptides du sang dans les néphrites. *Ann. Méd.*, T. XXXVII, N° 1, Juin 1935, p. 58.
- JULLIEN. — Auto-Hémo-protidolyse chez l'H. normal et l'Urémique. *Thèse Montpellier*, 1936.
- HAMBURGER (J.). — Physiologie de l'innervation rénale. *Thèse Paris* 1936.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
AZOTÉMIES ET LÉSIONS CÉRÉBRALES LOCALISÉES	17
Résultats	21
Conclusion	31
AZOTÉMIES ET LÉSIONS DIFFUSES	33
Travaux antérieurs	34
Travaux personnels	37
Technique	37
Résultats	44
A. Injections musculaires	44
B. Injections sous-occipitales	55
1 ^{er} groupe : Lapins soumis au régime aqueux	56
2 ^e groupe : Lapins soumis au régime : son et bet- teraves	65
DISCUSSION ET CONCLUSIONS	79
Hypothèse pathogénique	96
APPENDICE	97
CONCLUSIONS	105
BIBLIOGRAPHIE	107



IMPRIMERIE SPECIALE
DE
MM. VIGOT FRERES

